

**Wirksamkeit und Verträglichkeit eines
Enzymgemisches bei stumpfen Traumen mit
Schwellung und/oder Hämatom im Eishockeysport**

Martin Angermeier

Dischui, München

1988



AUS DEM INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND PROF. DR. K. PETER

Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Enzymgemisches bei stumpfen Traumen
mit Schwellung und/oder Hämatom im Eishockeysport.

Darlegung der Pathophysiologie und deren Beeinflussung durch
nicht steroidale Antirheumatika.

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

MARTIN ANGERMEIER

aus

Krumbach

Jahr

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. L. Perleck

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.88

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
1. Problematik der medizinischen Therapie im Leistungssport	1
2. Die historische Entwicklung des Eishockeyspiels	3
3. Häufigkeit, Topographie und Typen von Eishockeyverletzungen	4
3.1. Verletzungshäufigkeit	4
3.2. Verletzungstopographie	4
3.3. Verletzungsarten	5

II. Versuchsdurchführung

6

1. Material und Methoden

6

1.1.	Einschlußkriterien	6
1.2.	Ausschlußkriterien	6
1.3.	Ziel der Studie	6
1.4.	Gliederung des Patientengutes	6
1.4.1.	Kollektiv I	6
1.4.2.	Kollektiv II	6
1.4.3.	Kollektiv III	7
1.5.	Prüfdesign	7
1.5.1.	Termin 1	7
1.5.2.	Termin 2	7
1.5.3.	Termin 3	7
1.6.	Datenerfassung	8
1.7.	Prüfparameter	8
1.7.1.	Beeinflussung des Hämatoms	8
1.7.2.	Beeinflussung der Schwellung	8
1.7.3.	Beeinflussung des Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerzes	8
1.7.4.	Beeinflussung der Funktion	9
1.7.5.	Beeinflussung der Sportfähigkeit	9
1.8.	Compliance	9
1.9.	Statistik und Auswertung	9
1.10.	Prüfpräparat	10

2. Ergebnisse

11

2.1.	Verletzungslokalisierung	11
2.2.	Verletzungsart	11
2.3.	Behandlungsdauer	11
2.4.	Sportfähigkeit und Beschwerdefreiheit	12
2.5.	Beeinflussung des Hämatoms	12
2.6.	Beeinflussung der Schwellung	13
2.7.	Beeinflussung des Spontanschmerzes	13
2.8.	Beeinflussung des Bewegungsschmerzes	14
2.9.	Beeinflussung des Druckschmerzes	14
2.10.	Beeinflussung der Funktionsbeschwerden	15
2.11.	Wirkungsbeurteilung	16
2.12.	Verträglichkeitsbeurteilung	17
2.13.	Nebenwirkungen	17
2.14.	Therapieabbrüche	18
2.15.	Sonderfälle	18

III. Pathophysiologie der Sportverletzung	19
1. Die Entzündung	19
1.1. Definition und Ursache der Entzündung	19
1.2. Pathologische Grundvorgänge	19
1.3. Klinische Erscheinungen	20
1.4. Entzündungsmediatoren	21
1.4.1. Biogene Amine	21
1.4.2. Polypeptide	22
1.4.3. Proteasen	22
1.4.4. Arachidonsäurederivate	23
1.4.4.1. Cyclooxygenaseabhängige Arachidonsäurederivate	23
1.4.4.1.1. Prostaglandine	23
1.4.4.1.2. Prostacyclin	24
1.4.4.1.3. Thromboxan	24
1.4.4.2. Pathophysiologische Bedeutung der cyclooxygenase-abhängigen Arachidonsäureabkömmlinge und Hemmstoffe der Cyclooxygenase	25
1.4.4.3. Lipxygenaseabhängige Arachidonsäurederivate	25
1.4.4.4. Verschiedene Mediatoren	26
1.4.4.4.1. Platelet Activating Factor (PAF)	26
1.4.4.4.2. Reaktive Sauerstoffspezies	26
1.5. Veränderungen der Bindegewebsgrundsubstanz während einer Entzündung	27
1.6. Funktionen der Leukocyten bei der Entzündung	27
2. Das Hämatom und seine Organisation	27

1. Herkömmliche Behandlungsmethoden in der Sportmedizin	30
1.1. Physikalische Methoden	30
1.1.1. Ruhigstellung	30
1.1.2. Kryotherapie	30
1.1.3. Wärmetherapie	31
1.1.4. Iontophorese	31
1.1.5. Massage	31
1.1.6. Bewegungs- und Physiotherapie	32
1.2. Pharmakologische Methoden	32
1.2.1. Lokale transkutane Therapie	32
1.2.2. Systemische medikamentöse Therapie	32
1.2.2.1. Corticosteroide	32
1.2.2.1.1. Physiologische Synthese und Sekretion	32
1.2.2.1.2. Pharmakologische Wirkung der Glucocorticoide	33
1.2.2.1.2.1. Stoffwechselwirkungen	33
1.2.2.1.2.2. Wirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt	33
1.2.2.1.2.3. Antiphlogistische und antirheumatische Wirkung	33
1.2.2.1.2.4. Immunsuppressive Wirkung	34
1.2.2.1.2.5. Unerwünschte Nebenwirkungen der Glucocorticoide	34
1.2.2.1.3. Wirkungsunterschiede zwischen den verschiedenen Glucocorticoiden	34
1.2.2.1.4. Relevanz der Corticoide für die sportmedizinische Therapie	35
1.2.2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistica	36
1.2.2.2.1. Allgemeines	36
1.2.2.2.2. Wirkmechanismus	36
1.2.2.2.3. Schematische Übersicht über die Substanzklassen der nichtsteroidalen Antiphlogistica und ihre Bedeutung in der Sportmedizin	37
1.2.2.2.4. Salicylsäurederivate	38
1.2.2.2.5. Essigsäurederivate	39
1.2.2.5.1. Phenyllessigsäure	39
1.2.2.2.5.2. Aromatische und heteroaromatische Essigsäurederivate	40
1.2.2.2.6. Propionsäurederivate	41
1.2.2.2.7. Anthranilsäurederivate	42
1.2.2.2.8. Benzotriazinderivate	43
1.2.2.2.9. Oxicamderivate	43
1.2.2.3. Muskelrelaxantien	44

2. Enzymtherapie	45
2.1. Theoretische Grundlagen	45
2.1.1. Allgemeines	45
2.1.2. Resorption	45
2.1.3. Kombination von Enzymen	47
2.1.4. Chemische Zusammensetzung von Wobenzym	47
2.1.5. Wobenzym in der Sportmedizin	49
2.1.6. Wirkmechanismus	50
2.2. Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Enzympräparaten	50
 V. Zusammenfassung	 55
VI. Literaturverzeichnis	57
VII. Tabellen	64
VIII. Abbildungen	75
IX. Anhang	86
X. Lebenslauf	

I. Einleitung

1. Problematik der medizinischen Therapie im Leistungssport

Athleten im Leistungssport sind durch den hohen zeitlichen Aufwand und vor allem die enorme physische Belastung im Trainingsablauf und Wettkampf sehr starken Belastungen ausgesetzt. Da Erholungsphasen nicht immer ausreichend zur Verfügung stehen, treten sehr häufig Verletzungen und Überlastungserscheinungen im Bewegungsapparat auf.

Es müssen daher den Athleten, Trainern und sportmedizinischen Betreuern Mittel und Methoden zur Verfügung gestellt werden, die einerseits solchen Beschwerden vorbeugen und die Regeneration beschleunigen können, andererseits aber den Sportler durch eine möglichst geringe Nebenwirkungsrate nicht zusätzlich belasten.

Arzneimittelstudien im Leistungssport sind mit vielen Schwierigkeiten verbunden. Bei ihrer Durchführung darf der Trainingsablauf nur geringfügig oder überhaupt nicht gestört werden. Bei der Verabreichung von Pharmaka zum Zwecke ihrer Testung während des Trainingszyklus ist zur Vermeidung einer längeren Trainingsunterbrechung und damit zur praktischen Durchführbarkeit des Tests eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfpräparates erforderlich. Mit der Durchführung von Doppelblindversuchen sind weder Athleten noch Trainer einverstanden.

Als Probanden eignen sich Leistungssportler besser als Nichtsportler, weil sie durch Trainings- und Bewegungslehre in der genauen Analyse von Bewegungsabläufen und der Beobachtung ihres Bewegungsapparates geschult sind. Bei Beschwerden besteht außerdem die Möglichkeit der objektiven ärztlichen Kontrolle.

In den letzten Jahren hat die pharmazeutische Industrie eine Vielzahl neuer systemisch oder lokal anwendbarer Präparate mit analgetischer und antiphlogistischer Wirkung weiterentwickelt oder auf den Markt gebracht, die neben anderen Behandlungsmethoden eine wesentliche Komponente der sportmedizinischen Therapie darstellen.

Die chemische Struktur und der zugrundeliegende Wirkmechanismus der jeweils angewendeten Substanz beinhaltet jedoch ein mehr oder weniger großes Spektrum unerwünschter Wirkungen, die auch hinsichtlich ihrer Intensität sehr stark differieren (Giertz 1986; Schönhöfer und Rücker 1979; Frimmer 1977; Kuschinsky und Lüllmann 1984; Mutschler 1981).

Dies ist von eminenter Bedeutung in einer Sportart wie dem Eishockey, da hier aufgrund der Schnelligkeit des Spielgeschehens und der Härte des körperlichen Einsatzes eine häufige und manchmal auch längerfristige Anwendbarkeit des verordneten Arzneimittels gegeben sein muß, will man nicht einen überflüssig langen Ausfall im Trainings- und Wettkampfbetrieb bzw. am Arbeitsplatz riskieren.



Neben den Corticosteroiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika, den klassischen Vertretern einer antirheumatischen Therapie, die jedoch mit einer nicht unbedeutenden Anzahl von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen behaftet sind (Kaiser 1987; Frimmer 1977; Kuschinsky und Lüllmann 1984; Mutschler 1981), hat sich in jüngerer Vergangenheit auch eine Gruppe von Enzympräparaten etabliert, die als primär körpereigene Substanzen mit einer vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate bei guter antiphlogistischer und analgetischer Wirksamkeit werben (Reinbold und Maehder 1981; Ransberger 1980; Carrillo 1972; Maehder 1982). Da in der sportmedizinischen Literatur bisher kaum brauchbare Untersuchungen existieren, die die antiphlogistische und analgetische Potenz sowie die Verträglichkeit der verschiedenen konventionellen Antirheumatika oder von Enzympräparaten beschreiben, ist es für den sportmedizinisch tätigen Arzt schwierig, bei Bedarf ein für den individuellen Fall geeignetes Präparat zu wählen. Die vorliegende Studie ist der Versuch, einen Einstieg in die Untersuchung der Enzympräparate zu finden, denen nicht nur in der Sportmedizin zukünftig eine noch wesentlich größere Bedeutung zukommen dürfte. Die Möglichkeit und Grenzen der Enzymtherapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Einsatz im Leistungssport sollen anhand des Präparates Wobenzym[®] beschrieben werden.

2. Die historische Entwicklung des Eishockeyspiels

Das Eishockey in seiner heutigen Form ging einerseits aus dem indianischen Shinney hervor, einem seit der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts sporthistorisch gesicherten Eisracket-Spiel mit Krummstöcken und Scheiben, andererseits ist es eine Weiterentwicklung des Feldhockeys, das schon vor heutiger Zeitrechnung seinen Ursprung hat (Biener und Fasler 1978; Bull 1979).

Bereits in den chinesischen, griechischen und römischen Hochkulturen waren Stockspiele üblich, die Vorläufer des Feldhockeys (Biener und Fasler 1978).

Um 1850 war in Großbritannien das sogenannte Bandy-Spiel weit verbreitet, bei dem ein feldhockeyähnlicher Stock und ein kleiner Lederball verwendet wurden. Eine Variation dieses Bandy-Spiels betrieben die Angehörigen des englischen Konsulates im damaligen Petersburg auf dem Eis des Flusses Newa. Durch englische Soldaten wurde diese Form des Eissportes nach Kanada gebracht (Bull 1979).

Um 1890 wurden dort die ersten exakten Spielregeln erarbeitet, der bis dahin verwendete Spielball durch den Puck ersetzt, die Mannschaftsstärken auf 6 Spieler reduziert und der erste offizielle Eishockeyverband gegründet. Um die Jahrhundertwende entstanden in Prag und Wien auch die ersten Eishockeyclubs im europäischen Raum.

In der Gegenwart hat das Eishockeyspiel weltweite Verbreitung gefunden. In Kanada und - genau betrachtet - auch im Ostblock geht die Entwicklung bereits bis zur berufsmäßigen Ausübung dieses harten Mannschaftssports in den Profiligen.

3. Häufigkeit, Topographie und Typen von Eishockeyverletzungen

3.1. Verletzungshäufigkeit

Entgegen den Erwartungen ergibt sich trotz der hohen Schnelligkeit und der körperbetonten Spielweise eine relativ geringe Verletzungshäufigkeit beim Eishockey.

"Dobrowolski (UdSSR) gibt sie 1939 noch mit 2,9% an. Mathe fand in den Jahren 1948-1951 bei 35000 registrierten Spielern 202 Verletzungen, was einer Verletzungshäufigkeit von 0,32% entspricht." (Gelehrter 1966, S.126)

Neuere Untersuchungen von Hayes ergaben eine Verletzungshäufigkeit von ca. 1,2% (Hayes 1978).

"Die Hauptursache für Verletzungen beim Eishockey liegen in der unkorrekten Schlägerhandhabung (sogenanntes highsticking) und im Zusammenprall von zwei oder mehreren Spielern. Die Verletzungen durch den Puck sind weitaus geringer als vermutet. Ähnlich verhält es sich mit den Unfällen, die durch Anprall gegen die Bande und den Torpfosten oder durch Sturz auf das Eis entstehen. Verletzungen durch den Schlittschuh spielen in der Häufigkeit nur eine untergeordnete Rolle.

Bei weniger geübten Spielern liegt die Verletzungsgefahr durch Schläger, Anprall gegen die Bande und Sturz auf das Eis weit höher als bei geübten Spielern. Der professionelle Spieler erreicht höhere Laufgeschwindigkeiten, ist öfters an der Scheibe, hat häufiger Körperkontakt und ist deshalb von dieser Seite her mehr gefährdet." (Kolb 1982, S.303)

Zur statistischen Verteilung der verschiedenen Verletzungsur-sachen siehe Tabelle 1.

Die Zahl der Verletzungen schwankt also stark und ist insbesondere von Schutzausrüstungen, Technik der Spieler und Spielleitung durch die Schiedsrichter abhängig. Die Verletzungshäufigkeit richtet sich natürlich auch nach der Position des Spielers, das heißt ob er Stürmer, Verteidiger oder Tor-mann ist. Im Durchschnitt nehmen pro Spiel ein oder zwei Spieler ärztliche Behandlung in Anspruch (Kolb 1982).

Tabelle 2 zeigt die statistische Verletzungshäufigkeit bezogen auf die Spielposition nach Hayes (1978).

3.2. Verletzungstopographie

"Die gefährdetste Körperregion beim Eishockey ist der Kopf bzw. das Gesicht. Hier wurde jedoch durch die Weiterentwicklung der Schutzhelme schon ein wesentlicher Fortschritt erzielt. Die stark körperbetonte Spielweise führt zu einer Häufung von Verletzungen im Bereich des Schultergürtels, insbesondere an der Clavicula und im Acromioclaviculargelenk." (Kolb 1982, S.303). Ein Drittel aller Verletzungen betreffen die obere und untere Extremität, während Verletzungen im

Bauch- und Brustbereich relativ selten vorkommen.

Tabelle 3 beschreibt die Häufigkeit bestimmter Verletzungslokalisationen nach Hayes (1976).

3.3. Verletzungsarten

Die meisten Verletzungen betreffen die Weichteile, der Anteil an Frakturen ist heutzutage aufgrund der guten Ausrüstung relativ gering. Die häufigsten Verletzungsformen sind Kontusionen und Hautläsionen.

"Typisch für den Eishockeysport sind Zerrungen und Muskelrisse der Oberschenkelbeuger und der Wade, die beim Ansetzen eines Spurts durch Ausrutschen hervorgerufen werden". (Gelehrter 1966, S.129)

Die früher sehr häufigen Zahnverletzungen sind durch das Tragen eines individuell gefertigten Mundschutzes weitgehend eingedämmt worden.

Die Häufigkeitsverteilung von Verletzungsarten ist modifiziert nach Gelehrter (1966) und Hayes (1976) in Tabelle 4 dargestellt.

II. Versuchsdurchführung

1. Material und Methoden

1.1. Einschlusskriterien

In eine offene Untersuchung über den Zeitraum von 6 Monaten wurden 100 Eishockeyspieler nach Verletzungen aufgenommen, die zu Funktionsbeeinträchtigungen, Schwellungen oder Hämatomen geführt hatten.

Alle Probanden wurden über die Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt und erteilten ihre Einwilligung entweder schriftlich (AMG § 40 Abs.2 Ziff. 6) oder mündlich in Gegenwart eines Zeugen (AMG § 41 Ziff. 6).

1.2. Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen waren Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, Patienten mit Erkrankungen, bei denen eine Fibrinolyse unerwünscht war, mit lokalen oder systemischen Antiphlogistica und/oder Analgetica vorbehandelte Patienten und solche, bei denen Begleiterkrankungen eine Voroder Begleitmedikation mit Analgetica, Antirheumatica oder Antiphlogistica unbedingt notwendig gemacht hätten (siehe Prüfplan).

1.3. Ziel der Studie

Untersucht wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Enzymkombinationspräparates Wobenzym® bei Sportverletzungen. Zusätzlich sollte die Frage geklärt werden, ob eine prophylaktische Gabe unterschiedlicher Dosierung wesentlichen Einfluß auf die Dauer einer Behandlung hat, das heißt die Behandlungsdauer signifikant verkürzt.

1.4. Gliederung des Patientengutes

In die Studie wurden 100 Behandlungsfälle aufgenommen, die sich in 3 Probandenkollektive mit unterschiedlichem Einnahmemodus und verschiedener Dosierung des Präparates gliederten:

1.4.1. Kollektiv I

Alle Sportler mit Erstverletzungen im Rahmen dieser Untersuchung. Der Patient erhielt sofort nach der Verletzung (Tag 0), in der Regel abends, 10 Dragees Wobenzym.

Ab dem nächsten Morgen (Tag 1) erfolgte dann die regelmäßige Einnahme von 3 x täglich 10 Dragees bis zum völligen Abklingen der ursprünglichen Beschwerden.

1.4.2. Kollektiv II

Die Probanden dieses Kollektivs erhielten bereits einen Tag vor Wettkämpfen mit potentieller Verletzungsgefahr eine Prophylaxe von 3 x 5 Dragees des Prüfpräparates.

Trat tatsächlich an dem betreffenden Spieltag eine Verletzung auf, wurden die Sportler weiterbehandelt wie im Kollektiv I. Kam es jedoch zu keiner Verletzung, so endete die Behandlung

nach dem Absetzen der Prophylaxedosis und wurde erst wieder einen Tag vor dem nächsten Wettkampf aufgenommen.

1.4.3. Kollektiv III

In dieses Kollektiv wurden alle Spieler aus Kollektiv I und/oder Kollektiv II aufgenommen, die während eines noch nicht abgeschlossenen Therapiezyklus mit dem Prüfpräparat ein weiteres Trauma gemäß den Einschlusskriterien erlitten, das heißt die zum Zeitpunkt der Folgeverletzung quasi unter einer Prophylaxe von 3 x 10 Dragees täglich standen.

1.5. Prüfdesign

1.5.1. Termin 1

Alle Probanden wurden anschließend an eine Verletzung sofort am Spielfeldrand bzw. in der Kabine nach einem festgelegten Schema untersucht (siehe Anlage 2), Verletzungshergang und auftretende Befunde auf einem Patientenstammbogen skizziert. Danach wurde die Erstmedikation mit 10 Dragees Wobenzym vorgenommen.

1.5.2. Termin 2

Am Tag 7 nach der Verletzung wurde beim Patienten der trauma-bezogene Befund erneut erhoben, dieser in den Patientenstammbogen eingetragen und mit dem von Tag 0 verglichen.

War der Proband zu diesem Termin bereits beschwerdefrei, so wurde der Zeitpunkt festgehalten, an dem dieses eingetreten war.

Bestand traumabedingt eine Einsatzunfähigkeit, wurde außerdem der Zeitpunkt dokumentiert, ab dem sich der Athlet wieder sportfähig fühlte. Außerdem wurde nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt und diese auf dem Patientenstammbogen vermerkt.

War der Patient zu Termin 2 noch nicht beschwerdefrei, wurde ein weiterer Untersuchungstermin 3 nötig.

1.5.3. Termin 3

Dieser Termin lag jeweils an dem Tag, an dem der Sportler wieder beschwerdefrei, ohne erhebaren Befund und voll einsatzfähig war.

Einige Spieler erschienen auch zu Termin 3, d. h. beendeten die Behandlung, obwohl zwar volle Einsatzfähigkeit bzw. Beschwerdefreiheit gegeben war, sich aber noch ein geringer Restbefund erheben ließ (z.Bsp. kleines Resthämatom, Restdruckschmerz). Aufgrund der relativ hohen Menge der einzunehmenden Medikation im Verhältnis zum noch zu erzielenden therapeutischen Effekt waren diese Spieler nicht für eine Therapiefortsetzung zu motivieren.

Am Schluß jeder Behandlung wurde der Endbefund dokumentiert, eine Gesamtbeurteilung hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglich-

lichkeit von Patient und Prüfarzt erstellt. Schließlich mußte der Proband sein vollständig ausgefülltes Einnahmeprotokoll abgeben.

1.6. Datenerfassung

Zur Dokumentation der erhobenen Daten wurden folgende Unterlagen verwendet:

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| 1 Patientenstammbogen | 1 Einnahmeprotokoll |
| 1 Gesamtbeurteilungsbogen | 1 UAW-Bogen |

1.7. Prüfparameter

Auf dem Patientenstammbogen wurde die Zugehörigkeit zum jeweiligen Kollektiv festgehalten sowie die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation mittels mehrerer Prüfparameter beurteilt.

Zur Prüfung der Verträglichkeit wurde der Proband nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt und ihm auf dem Stammbogen ein weites Spektrum an Möglichkeiten von gastrointestinalen und dermalen Störungen, von allergischen Erscheinungen, ZNS-Irritationen oder Verschiebungen im Elektrolythaushalt angeboten. Abschließend erfolgte eine subjektive Beurteilung durch Patient und Arzt auf dem Gesamtbeurteilungsbogen. Zur Prüfung der Wirksamkeit wurden folgende Parameter herangezogen:

1.7.1. Beeinflussung des Hämatoms

Die Hämatomgrenzen wurden an den jeweiligen Untersuchungsterminen mittels auf den Hämatombereich aufgelegter Klarsichtfolie durchgezeichnet und damit eindeutig festgehalten.

Die betreffenden Folien wurden danach auf Millimeterpapier aufgeklebt und die Hämatomfläche für jeden Termin berechnet.

1.7.2. Beeinflussung der Schwellung

Die Schwellung wurde an Körperstellen, an denen eine Vergleichsmessung mit der unverletzten gegenüberliegenden Stelle (z. Bsp. Gliedmaßen) möglich war, durch Bestimmung des jeweiligen Umfanges in Zentimetern mit einer Dezimalstelle und nachfolgender Umfangsdifferenzberechnung festgestellt. An Körperstellen, wo dies nicht möglich war (z. Bsp. Kopf, Rumpf) wurde eine vierteilige Skala verwendet:

- 0 = keine Schwellung
- 1 = leichte Schwellung
- 2 = mittlere Schwellung
- 3 = starke Schwellung

1.7.3. Beeinflussung des Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerzes

Spontan- und Bewegungsschmerz wurden mittels einer zehnteiligen visuellen Analogskala ermittelt.

Der Proband hatte bei jedem Untersuchungstermin einen beweglichen Skalenschieber entsprechend dem auftretenden Schmerz

zwischen keinem und unerträglichem Schmerz (= 0-10) einzustellen.

Für den Probanden nicht sichtbar auf der Rückseite der Skala war eine Millimetereinteilung angebracht, deren vom Patienten mit dem Skalenschieber eingestellter Wert zur Erfassung des Spontan- und Bewegungsschmerzes notiert wurde.

Der Druckschmerz bei der Palpation wurde wiederum mit einer vierteiligen Gradeinteilung erfaßt:

- 0 = kein Druckschmerz
- 1 = leichter Druckschmerz
- 2 = mittlerer Druckschmerz
- 3 = starker Druckschmerz

1.7.4. Beeinflussung der Funktion

Die verletzungsbedingte Funktionsbeeinträchtigung wurde ebenfalls mit einer vierteiligen Gradeinteilung dokumentiert:

- 0 = keine Funktionsbeeinträchtigung
- 1 = leichte Funktionsbeeinträchtigung
- 2 = mittlere Funktionsbeeinträchtigung
- 3 = starke Funktionsbeeinträchtigung

1.7.5. Beeinflussung der Sportfähigkeit

Falls ein Sportler verletzungsbedingt nicht sportfähig war, wurde der Behandlungstag festgehalten, an dem der Proband diese Sportfähigkeit wiedererlangte, um eventuell bestehende Unterschiede zwischen den Behandlungskollektiven zu erkennen und den Wert einer prophylaktischen Gabe der Prüfmedikation beurteilen zu können.

1.8. Compliance

Die Überprüfbarkeit der zuverlässigen Einnahme des Prüfpräparates durch die Probanden stellt bei aktiven Sportlern immer ein Problem dar, da hier subjektive Faktoren wie Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit eine noch größere Bedeutung haben als bei normalen Patientenkollektiven.

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Probanden jede Einnahme des Prüfpräparates in ihrem persönlichen Einnahmeprotokoll (siehe Anlage 3) anzukreuzen. Dieses Protokoll mußte vom Athleten am Ende eines Behandlungsfalles dem Prüfarzt übergeben werden, um ein Mindestmaß an Compliance zu gewährleisten. Eine absolute Gewißheit läßt sich damit jedoch nicht erreichen.

1.9. Statistik und Auswertung

Die Dokumentationsunterlagen wurden in ein EDV-System Commodore CBM 8032 unter Verwendung des Programmes DIDO der Firma Fink und Grabner übertragen und dann mittels des Systems IBM PC/AT und des Programmes SPSS/PC+ (SPSS inc.) statistisch ausgewertet und dargestellt.

Zur Berechnung von Signifikanzen fand "Fisher's exakter Test" Anwendung.

1.10. Prüfpräparat

Das zur Durchführung der Studie benötigte Präparat Wobenzym® wurde vom Hersteller, der Firma Mucos Pharma GmbH in Geretsried, zur Verfügung gestellt (Chargennummer 671 550).

2. Ergebnisse

Die Studie wurde mit der damaligen Oberliga-Mannschaft des EC Hedos München während der Saison 1986/87 einschließlich der Aufstiegsrunde zur 2. Eishockeybundesliga durchgeführt.

Daraus ergibt sich bereits, daß alle Probanden männlichen Geschlechtes waren. Es wurden 100 Verletzungsfälle in die Untersuchung aufgenommen.

Das Durchschnittsalter lag bei 26,2 Jahren, die Altersverteilung reichte von 18 bis zu 46 Jahren. Die älteren Probanden waren ein ehemaliger kanadischer Eishockeyprofi, ein ehemaliger Bundesligaspieler sowie der 46-jährige Trainer. Die genaue Altersverteilung enthält Anhang 5.

Das Patientengut gliedert sich in drei Behandlungsgruppen. Im Kollektiv I wurden 62 Sportler mit Erstverletzungen im Rahmen dieser Studie zusammengefaßt. Kollektiv II setzt sich aus den 28 Athleten zusammen, die bereits in Kollektiv I eine Behandlung mit dem Prüfpräparat abgeschlossen hatten und vor der Zweitverletzung eine Prophylaxe von 3x5 Dragees erhielten.

Im Kollektiv III schließlich befinden sich 10 Sportler aus Kollektiv I und II, die während eines noch nicht abgeschlossenen Therapiezyklus ein weiteres Trauma gemäß den Einschlusskriterien erlitten (siehe Prüfplan).

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 23630 Dragees für Therapiezwecke ohne Prophylaxe verbraucht, das heißt durchschnittlich wurden pro Verletzungsfall 236,3 Stück vom Athleten eingenommen.

2.1. Verletzungsalokalisation

Die häufigst verletzten Körperregionen waren Kopf und Hals mit 19%, Oberschenkel mit 19%, gefolgt von Knieverletzungen (13%) und Schulterverletzungen (12%). Die obere Extremität war in 23%, die untere in 53% der Verletzungsfälle betroffen. (nähere Angaben siehe Anhang 6)

2.2. Verletzungsart

In der Mehrzahl der Fälle (58%) wurde eine Kontusion diagnostiziert, in 16% der Verletzungen wurde eine durch die Schlittschuhkufen hervorgerufene Schnittwunde - meist in Verbindung mit einer Quetschung der Weichgewebe - als Befund erhoben.

Weitere Verletzungsarten waren Bänderdehnungen, Muskelzerrungen, Gelenkdistorsionen und Überlastungserscheinungen. (siehe Anhang 6)

2.3. Behandlungsdauer

Die Behandlung war in 88% der Fälle spätestens nach 10 Tagen abgeschlossen, wobei sich die verschiedenen Kollektive nicht wesentlich unterschieden (siehe Anhang 7) und was in Anbetracht der zum Teil erheblichen Verletzungen als guter Behandlungserfolg gewertet werden kann.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Kollektiv I betrug 7,48 Tage, in Kollektiv II 7,61 Tage und in Kollektiv III

7,70 Tage (siehe Anhang 8).

Die in zwei Fällen nötige Behandlungsdauer von über 15 Tagen (beide Fälle Kollektiv I) erklärt sich aus der Verletzungsart bzw. -schwere sowie in einem Fall auch aus der psychischen Verfassung des Spielers, der während der Rekonvaleszenzzeit Angst hatte, zu früh wieder in den Trainings- und Wettkampfbetrieb eingeschleust zu werden und eine erneute Verletzung zu riskieren.

2.4. Sportfähigkeit und Beschwerdefreiheit

Die Spieler waren im Gesamtdurchschnitt nach 3,75 Tagen wieder sport- bzw. wieder einsatzfähig.

Im Kollektiv I betrug die durchschnittlich benötigte Zeit zur Wiedererlangung der Sportfähigkeit nach einer Verletzung 3,97 Tage, im Kollektiv II 3,85 Tage und im Kollektiv III 2,20 Tage (siehe Anhang 8).

Völlige Beschwerdefreiheit wurde im Gesamtdurchschnitt nach 7,40 Tagen erreicht, wobei 90% der Spieler bereits nach spätestens 10 Tagen beschwerdefrei waren.

Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen bestanden mit durchschnittlich 7,38 Tagen bis zur gänzlichen Beschwerdefreiheit in Gruppe I, 7,44 Tagen in Gruppe II und 7,44 Tagen in Gruppe III keine signifikanten Differenzen (siehe Anhang 8).

2.5. Beeinflussung des Hämatoms

59 der 100 Verletzungsfälle waren mit einer Hämatomentwicklung verbunden. Das noch nach 7 Tagen übriggebliebene Resthämatom wurde wie bei der Erstbefundung aufgezeichnet (siehe Material und Methoden) und je nach Ausdehnung in Klasse 1-5 eingeteilt, wobei Klasse 1 0-20% der Fläche des Ausgangshämatoms, Klasse 2 21-40%, Klasse 3 41-60%, Klasse 4 61-80% und Klasse 5 81-100% des Ausgangswertes entsprachen.

Im Gesamtdurchschnitt wiesen 84,7% eine Abnahme der Hämatomfläche von mindestens 60% der Ausgangsfläche auf. Dabei waren in 54,2% der Fälle nur noch 0-20% des Ausgangswertes und in 30,5% noch 21-40% der Hämatomausgangsfläche vorhanden (siehe Anhang 9).

Bei Betrachtung der einzelnen Behandlungsgruppen ergibt sich, daß in Kollektiv I 90% in Klasse 1 und 2 zu finden waren, das heißt, daß 65% der Spieler nur 0-20% und 25% der Probanden noch 21-40% der Fläche des Ursprungshämatoms aufwiesen.

In Kollektiv II zeigten 76,7% der Spieler Resthämatome der Klassen 1 und 2 (wobei 30,8% nur noch 0-20% der Ausgangsfläche und 46,2% der Athleten noch 21-40% der ursprünglichen Hämatomfläche aufwiesen) und in Kollektiv III 66,7% der Sportler Resthämatome der Klassen 1 und 2 (wobei jeweils bei 33,3% der Probanden 0-20% bzw. 21-40% der Fläche des Ursprungshämatoms vorhanden war) (siehe Anhang 10).

Zwischen den verschiedenen Kollektiven ist kein signifikant unterschiedlicher Rückbildungsverlauf des Hämatoms festzu-

stellen (siehe Anhang 9).

In Kollektiv III war ein therapieresistentes Hämatom (81-100% der Ausgangsfläche) zu verzeichnen, das in Zusammenhang mit einer erst nach 12 Tagen röntgenologisch erkannten Knochenabsplitterung am linken Olecranon auftrat und somit wegen falscher Indikation nicht als Therapieversager gewertet werden kann.

2.6. Beeinflussung der Schwellung

59 der 100 verletzten Spieler entwickelten eine erkennbare Schwellung. Diese Schwellung wurde - wo möglich - mittels einer Umfangsmessung quantifiziert, oder - wo nicht möglich - mittels einer Gradeinteilung von 0 (keine Schwellung) bis 3 (starke Schwellung) erfaßt.

Der Schwellungsparameter wurde an Tag 0 und Tag 7 dokumentiert. Dabei ergab sich, daß in 84,7% aller Probanden die Restschwellung nur noch 0-20% des Ausgangswertes (42 Fälle) oder 21-40% (8 Fälle) betrug (siehe Anhang 11).

Innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen wiesen in Kollektiv I 85% der Probanden eine Schwellungsabnahme um mindestens 60% des Ausgangswertes auf, in Kollektiv II waren dies 83,3% und in Kollektiv III 85,7% der Spieler. Es existiert also zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (siehe Anhang 11 und 12).

Die eine in Kollektiv I aufgetretene therapieresistente Schwellung (81-100% des Ausgangswertes) trat als Symptom einer Innenbanddehnung des linken Knies auf.

Der Spieler beendete die Therapie bereits nach 1 Woche aufgrund seiner Meinung nach unzureichender Wirkung. Diese ist jedoch wegen der erfahrungsgemäß gegebenen Langwierigkeit einer derartigen Verletzung mehr als fraglich.

Die genaue prozentuale Verteilung der Schwellungsabnahme wird in Anhang 11 dargelegt.

2.7. Beeinflussung des Spontanschmerzes

90 der 100 untersuchten Athleten klagten nach dem Verletzungsereignis über einen Ruhe- oder Spontanschmerz. Dieser wurde bei der Erstbefundung mittels einer 10cm langen visuellen Analogskala mit Millimetereinteilung festgehalten (siehe Material und Methoden) und am Tag 7 erneut aufgezeichnet.

Im Gesamtdurchschnitt beurteilten 92,2% der Probanden nach 1 Woche den bestehenden Restspontanschmerz noch mit 0-20% des Ausgangswertes. Dabei war die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Anhang 13).

In Kollektiv I fühlten 90,9%, in Kollektiv II 92,3% und in Kollektiv III gar 100% den Spontanschmerz nach 1 Woche um mindestens 80% des ursprünglichen Wertes vermindert (siehe Anhang 14).

In Behandlungsgruppe I trat eine Verletzung auf, bei der nach Ablauf einer Woche der Spontanschmerz kaum nachgelassen hatte (81-100% des ursprünglichen Wertes).

Diese Verletzung stellte sich als eine Kontusion des linken Acromions mit einem Riß des Ligamentum acromioclaviculare und Schulterhochstand heraus, die ein operatives Vorgehen erfordert hätte.

2.8. Beeinflussung des Bewegungsschmerzes

Ausnahmslos alle verletzten Spieler gaben bei der Erstuntersuchung einen Bewegungsschmerz an, der wie der Spontanschmerz mit einer visuellen Analogskala objektiviert und nach einer Woche erneut festgehalten wurde.

Bei 83 Probanden ergab sich nach 7 Tagen nur mehr ein Bewegungsschmerz bis 40% des ursprünglich eingestellten Wertes auf der Analogskala, davon waren 65 Sportler sogar der Meinung, der bei ihnen noch vorhandene Bewegungsschmerz betrage nur noch 0-20% des Ausgangswertes (siehe Anhang 15).

Zwischen den Behandlungskollektiven I-III bestanden dabei keine signifikanten Unterschiede. In Gruppe I empfanden 80,6%, in Gruppe II 85,7% und in Gruppe III 90% der Spieler einen um mindestens 60 v.H. verminderten Bewegungsschmerz (siehe Anhang 16).

Im Verlauf der Studie traten 3 Fälle mit therapieresistentem Bewegungsschmerz auf, davon 2 Fälle in Kollektiv I und einer in Kollektiv II.

In Kollektiv I waren dies zum einen eine bereits wiederholt aufgetretene schwere Außenbanddehnung und zum anderen ein massiver Muskelfaserriß mit ausgeprägtester Hämatombildung.

In Kollektiv II handelte es sich um den bereits erwähnten Fall der erst nach 12 Tagen diagnostizierten Knochenabsplittierung am linken Olecranon.

2.9. Beeinflussung des Druckschmerzes

92% der verletzten Spieler verspürten bei der ersten Befundaufnahme einen Palpationsdruckschmerz der geschädigten Region (siehe Anhang 17).

Sie wurden gebeten, diesen Schmerz je nach Intensität einem der Werte 0 (kein), 1 (leichter), 2 (mittlerer) oder 3 (starker) Druckschmerz zuzuordnen.

Insgesamt beurteilten 51 Athleten den Druckschmerz am Untersuchungstag mit Grad 3, 36 Probanden mit Grad 2 und 5 Spieler mit Grad 1.

Von den 51 Probanden, die den Druckschmerz mit Grad 3 eingestuft hatten, wurde im Durchschnitt nach 8,12 Tagen kein durch Palpation auslösbarer Schmerz mehr angegeben, wobei sich die Zeitspanne zwischen einem Minimalwert von 4 Tagen und einem Maximum von 21 Tagen bewegte (siehe Anhang 17).

Die 36 Spieler, die mittleren Druckschmerz (Grad 2) angegeben hatten, waren in Schnitt nach 6,64 Tagen palpationsunempfindlich mit einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 14 Tagen (siehe Anhang 17).

Bei den 5 Verletzungsfällen, bei denen nur ein leichter Druckschmerz (Grad 1) hatte ausgelöst werden können, war dieser durchschnittlich nach 5,20 Tagen (Minimum 4 Tage, Maximum 7 Tage) abgeklungen (siehe Anhang 17). Die mittlere Therapiedauer bis zum Verschwinden des Druckschmerzes sowie den Verlauf der Druckschmerzabnahme zeigen Abb. 10 und Abb. 11.

Abbildung 10: Mittlere Therapiedauer bis zum Abklingen des Druckschmerzes (Skalenogramm)

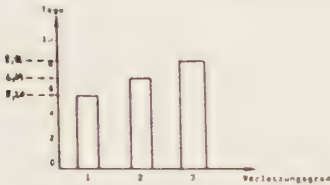
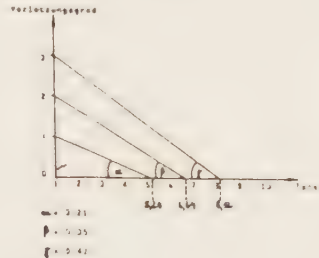


Abbildung 11: Abnahme des Druckschmerzes



2.10. Beeinflussung der Funktionsbeschwerden

92 der 100 Probanden klagten bei der Erstbefundung über eine Funktionseinschränkung (siehe Anhang 18), die sie wie den Druckschmerz mittels einer Gradeinteilung in 0 (keine), 1 (leichte), 2 (mittlere) und 3 (starke) Funktionseinschränkung zu klassifizieren hatten.

33% der Spieler gaben eine starke Beeinträchtigung der Funktion an, die im Mittel nach 9,48 Therapietagen verschwunden war. Die einzelnen Werte bewegten sich zwischen 4 und 21 Tagen.

44% beurteilten die Funktionseinschränkung als mittelstark (Grad 2). Sie gaben nach durchschnittlich 6,59 Tagen keine Funktionseinschränkung mehr an (Minimum 3 Tage, Maximum 14 Tage).

Die 15% der Spieler mit leichten Funktionseinschränkungen (Grad 1) hatten diese im Schnitt nach 5,13 Tagen mit einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 7 Tagen überwunden (siehe Anhang 18).

Die mittlere Therapiedauer bis zum Abklingen der Funktionsbeschwerden und den Verlauf der Abnahme derselben zeigen Abb. 12 und Abb. 13.

Abbildung 12: Mittlere Therapieerfolge bis zum Abklingen der Funktionseinschränkungen (Stabdiagramme)

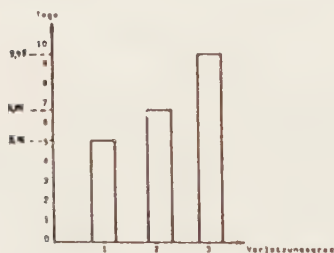
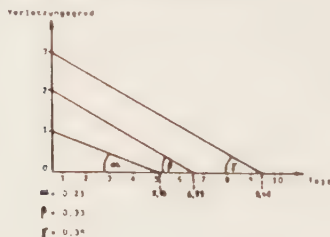


Abbildung 13: Abnahme der Funktionseinschränkungen



2.11. Wirkungsbeurteilung

Am Schluß einer jeden Therapiesequenz wurden sowohl von den einzelnen Probanden als auch vom Prüfarzt eine Beurteilung der Wirkung abgegeben.

Zur Auswahl standen die Parameter "gut", "mäßig" und "schlecht". Die Spieler nahmen dabei subjektiv eventuell früher durchgeführte Behandlungen mit anderer Medikation als Maßstab.

Allgemein läßt sich feststellen, daß von Patientenseite aus wohl mehr der analgetische Effekt in die Beurteilung einging, während der Prüfarzt versuchte, die analgetische und die antiphlogistische Komponente gleich zu gewichten.

In 85,9% der Fälle wurde die Wirkung der Therapie mit Wobenzym® von den Athleten als "gut" eingestuft. Im einzelnen urteilten in dieser Weise 54 Sportler (= 87,1%) aus Behandlungskollektiv I, 24 (=85,7%) aus Kollektiv II und 7 (=70%) aus Kollektiv III.

11,1% der Spieler fanden den Therapieerfolg "mäßig" (6 Spieler aus Kollektiv I, 3 Spieler aus Kollektiv II und 2 Spieler aus Kollektiv III).

Nur in 3% der Verletzungsfälle (Je 1 Sportler pro Kollektiv) wurde die Wirkung der Therapie als schlecht bewertet (siehe Anhang 19).

Von ärztlicher Seite wurde die Therapie in 90,9% der Fälle für "gut", in 8,1% für "mäßig" und nur in 1% für "schlecht" befunden, wobei der Therapieversager in Kollektiv I auftrat (siehe Anhang 19). Es handelte sich dabei um die bereits erwähnte wiederholte schwere Außenbanddehnung, deren ausgeprägte Begleitschwellung sich als therapieresistent erwies.

Zwischen der Wirkungsbeurteilung der Probanden und der des Prüfarztes bestehen keine signifikanten Unterschiede (siehe Anhang 20).

2.12. Verträglichkeitsbeurteilung

Ein wesentlicher Gesichtspunkt dieser Studie ist die Beurteilung der Verträglichkeit von Enzympräparaten allgemein und speziell von Wobenzym[®].

Am Therapieende wurde vergleichbar der Wirksamkeitsbeurteilung eine Einstufung in "gute", "mäßige" oder "schlechte" Verträglichkeit von Probanden und Prüfarzt vorgenommen.

86,9% der Patienten klassifizierten die Verträglichkeit von Wobenzym als "gut", 12,1% als "mäßig" und 1% als "schlecht" (siehe Anhang 21).

Dazu ist anzumerken, daß die Verträglichkeit bereits mit "mäßig" beurteilt wurde, wenn auch nur geringste Anzeichen einer Irritation bemerkt wurden (z.Bsp. weicher Stuhl).

Vom Prüfarzt wurden 92,9% der Fälle mit Verträglichkeit "gut" bewertet, 7,1% mit "mäßig" und kein Fall "schlechter" Verträglichkeit festgestellt (siehe Anhang 22).

Die geringen Unterschiede der Beurteilung zwischen Probanden und Arzt kommen dadurch zustande, daß einige wenige Spieler (z. Bsp. trotz gleichzeitig mit der Therapie durchgemachter Erkältung oder leichtem grippalem Infekt) offensichtlich nicht mit der Medikation zusammenhängende Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens auf diese zurückführten.

Insgesamt bestehen zwischen der Verträglichkeitsbeurteilung der Athleten und der des Arztes keine wesentlichen Differenzen (siehe Anhang 20).

2.13. Nebenwirkungen

Im gesamten Verlauf der Studie zeigten sich bei 13 Behandlungsfällen Nebenwirkungen.

Dies war bei 9 Spielern aus Kollektiv I, bei 3 Spielern aus Kollektiv II und bei 1 Sportler aus Kollektiv III der Fall.

Zwei "events" (=15,4% der Erscheinungen) aus Kollektiv I traten zwar in zeitlichem Zusammenhang mit der Medikation auf, konnten aber nicht ursächlich auf diese zurückgeführt werden.

Im einen Fall war eine eintägige Schwarzfärbung des Stuhles angegeben worden; dies war jedoch sicher nahrungsmittelbedingt, eine Blutung im Gastrointestinaltrakt wurde durch einen negativen Hämokkulttest ausgeschlossen.

Beim zweiten Fall handelte es sich um einen Außenstürmer, der nachträglich eine schwache Leistung mit angeblich durch das Prüfpräparat verursachter, nur während des Spieles und nicht während des Trainings aufgetretener Müdigkeit zu entschuldigen versuchte. Auch hier ist ein Kausalzusammenhang mit der Medikation nicht gegeben.

Ein weiterer Fall von aufgetretenen Nebenwirkungen aus der Behandlungsgruppe I ist bei der Beurteilung der Verträglichkeit des Prüfpräparates noch auszuklammern, da sich der Spie-

ler nicht an die Dosierungsanleitung gehalten und bei weitem überhöhte Tablettenmengen zu sich genommen hat. Die aufgetretene Störung der gastrointestinalen Motorik (Durchfall, Magenverstimmung) kann daher nicht der Medikation angelastet werden.

In den verbleibenden 10 Fällen war ausschließlich der Magen-Darmtrakt betroffen.

Nebenwirkungen ernsterer Art traten nicht auf, kein Therapiezyklus mußte wegen Unverträglichkeitsreaktionen vorzeitig abgebrochen werden.

Eine genaue Auflistung der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Anhang 23 und 24 zu entnehmen.

2.14. Therapieabbrüche

In 4 Fällen wurde die Behandlung vom Athleten abgebrochen. In keinem dieser 4 Fälle wurde der Therapieabbruch jedoch durch unerwünschte Nebenwirkungen provoziert.

Einmal war gar kein Zusammenhang mit der Verabreichung des Prüfpräparates gegeben, da der Spieler aus psychologischen Gründen infolge einer bereits mehrfach erlittenen Knieverletzung das zum Ende der Saison geplante Ende seiner Karriere vorverlegte und für den Prüfarzt nicht mehr greifbar war.

Auch in den 3 anderen Fällen wurde die Therapie durch die Sportler nicht infolge von Nebenwirkungen, sondern aufgrund des nach Meinung der Athleten unzureichenden Therapieerfolges abgesetzt.

Hierzu ist anzumerken, daß zum Teil die überzogenen Erwartungen der Spieler, wie auch die falsche Indikationsstellung des Arztes in diesen 3 Fällen zum Abbruch beigetragen haben.

2.15. Sonderfälle

In 6 Behandlungsfällen wurde die Therapie entgegen dem Prüfplan beendet, obwohl noch ein geringfügiger pathologischer Befund zu erheben war.

Dies läßt sich darauf zurückführen, daß bei den betreffenden Spielern bei völliger Beschwerdefreiheit und Einsatzfähigkeit noch ein geringes Resthämatom oder ein geringer Druckschmerz vorhanden war, die Probanden sich jedoch nicht mehr motivieren ließen, trotz bestehender Belastbarkeit das Prüfpräparat bis zum völligen Verschwinden der geringen Restbefunde weiter einzunehmen.

III. Pathophysiologie der Sportverletzung

1. Die Entzündung

1.1. Definition und Ursache der Entzündung

Der Organismus antwortet unabhängig von der Art des auslösenden Reizes im wesentlichen immer mit gleichförmiger entzündlicher Reaktion. Eine Entzündung beschränkt sich im allgemeinen auf ein topographisch begrenztes Gebiet.

"Genauer läßt sich die Entzündung definieren als die Summe der morphologischen und biochemischen Reaktionen des Gefäßbindegewebes, die durch verschiedenartige Schädlichkeiten ausgelöst werden." (Gedigk und Helpap S.114)

Die Ätiologie der Entzündung ist äußerst vielgestaltig. Ursächlich sein können belebte Organismen, Allergene, physikalische und chemische Noxen sowie Fremdkörper (Schubert und Bethke 1981).

Bei einer Sportverletzung kommt es zu einer unspezifischen (also nicht bakteriellen oder viralen) Entzündungsreaktion (Lenhart 1987).

1.2. Pathologische Grundvorgänge

Das Gewebe wird durch eine auslösende Noxe (siehe oben) geschädigt. Man nennt diesen Vorgang Alteration (Gedigk und Helpap 1984). Im Moment der Gewebsschädigung werden neurogen in einer Initialreaktion die Arteriolen kontrahiert, sodaß im geschädigten Gewebe eine initiale Ischämie resultiert. Dieser folgt nach Dilatation der Arteriolen und gleichzeitiger Öffnung der präkapillaren Sphinkteren eine aktive Hyperämie. In den erweiterten Gefäßen herrscht infolge des schnellen Blutdurchflusses ein erhöhter hydrostatischer Druck. Im weiteren Verlauf dilatieren auch die Kapillaren und Venolen (Gedigk und Helpap 1984; Schubert und Bethke 1981).

Mit der Dilatation der Kapillaren und Venolen geht eine Permeabilitätssteigerung dieser Gefäße einher. Es erfolgt eine Exsudation von Blutflüssigkeit und Plasmaproteinen, für die die Gefäßwände normalerweise nicht permeabel sind, in das Gewebe.

Die gesteigerte Permeabilität der Gefäße hat ein entzündliches Ödem zur Folge, das durch Bakterientoxine, Immunkomplexe, Histamin und toxische Proteinverfallsprodukte ausgelöst wird. Außerdem spielt die Erhöhung des colloidosmotischen Gewebedruckes eine Rolle. Der colloidosmotische Druck im Entzündungsgebiet ist gesteigert, weil infolge des Zellunterganges Proteine zu kleinen Peptiden abgebaut werden. Dadurch erfolgt eine Erhöhung der Teilchenzahl in der Gewebsflüssigkeit. Die Steigerung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren beruht auf der Erweiterung der Arteriolen durch Histamin und anderen Mediatoren (Gedigk und Helpap 1984; Schubert und Bethke 1981).

Die Erweiterung der Endstrombahn und die in ihr erfolgende

Konzentration der zellulären Elemente des Blutes (Viskositäts-erhöhung) haben eine erhebliche Strömungsverlangsamung zur Folge" (Gedigk und Helpap 1984, S.115). Diese Strömungsverlangsamung kann bis zur Stase führen.

Die Erythrocyten bilden in den Kapillaren den sogenannten roten sludge und nehmen jetzt als größere Partikel das zentrale Strombett ein. Dadurch werden die Leukocyten nach marginal verdrängt.

"Außerdem scheinen vasoaktive Substanzen und elektrochemische Oberflächenveränderungen der Gefäßendothelien eine Haftung der Leukocyten an der Gefäßwand zu vermitteln. Mit aktiver, amöboider Beweglichkeit werden Pseudopodien zwischen Endothelzellen geschoben, die neutrophilen Granulocyten emigrieren aus den Gefäßen in das Gewebe." (Schubert und Bethke 1981, S.255) Dort folgen sie chemotaktisch wirksamen Substanzen (z.Bsp. Komplement) in Richtung auf die Lokalisation der schädlichen Noxe.

Am Zielort angelangt beginnen sie Gewebestrümmen und Bakterien zu phagozytieren. Bis zu diesem Stadium der Entzündung ist eine Restitutio ad integrum möglich. "Beim Fortschreiten der Entzündung, die durch die längerdauernde Wirkung des schädigenden Agens und größere örtliche Gewebsdefekte verursacht und erhalten wird, erfolgt eine Vermehrung von Makrophagen sowie von Fibroblasten und Fibrocyten mit entsprechender Faservermehrung. Zusätzlich kommt es zu einer Sprossung von Kapillaren. Diese Gewebsreaktionen werden unter der Bezeichnung Proliferation zusammengefaßt. Das gefäßreiche, mit Entzündungszellen durchsetzte Gewebe wird als Granulationsgewebe bezeichnet." (Gedigk und Helpap 1984, S.115)

1.3. Klinische Erscheinungen

Die klinisch erkennbaren Folgen einer entzündlichen Veränderung hat bereits Celsus (30 v.Chr.-50 n.Chr.) mit vier klassischen Kardinalsymptomen beschrieben, denen durch Galen (131-200 n.Chr.) ein fünftes Merkmal hinzu gefügt wurde. Die Symptome im einzelnen:

Die Erwärmung (Calor) ist ebenso wie die Rötung (Rubor) eine Folge der aktiven Hyperämie. Die Schwellung (Tumor) wird durch Hyperämie, Exsudation mit Ödemen und Zellimmigration verursacht. Der Schmerz (Dolor) resultiert aus dem Druck des Exsudates auf freie Nervenendigungen, deren Schädigung durch Produkte von Entzündungserregern sowie aus der "mit der Exsudation verbundenen Säuerung des Gewebes." (Gedigk und Helpap 1984, S.116) Die Funktionseinschränkung (Funktio laesa) läßt sich mit dem infolge der Ödeme erhöhten Gewebsdruck auf die Nervenenden, Änderung des Stoffwechsellmilieus und reflektorischer Ruhigstellung der betroffenen Areale erklären. (Schubert und Bethke 1981; Peterson und Renström 1987; Gedigk und Helpap 1984).

1.4. Entzündungsmediatoren

Der gleichförmige Ablauf einer entzündlichen Reaktion, der auf eine Schädigung durch Noxen sehr unterschiedlicher Natur folgt, führte zur Entdeckung der sogenannten Entzündungsmediatoren. Dies sind "Vermittlersubstanzen, die von den geschädigten oder untergehenden Zellen gebildet bzw. aktiviert werden und ihrerseits dann die entzündlichen Reaktionen verursachen und steuern." (Gedigk und Helpap 1984, S.116)

Der chemische Charakter der Mediatorstoffe ist unterschiedlich, sie lassen sich folgendermaßen klassifizieren:

- Biogene Amine (z.Bsp. Histamin, Serotonin)
- Polypeptide (z.Bsp. Bradykinin, Kallidin, Komplement)
- Proteasen (z.Bsp. Plasmin, Kallikrein)
- Arachidonsäurederivate (z.Bsp. Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxan, Leukotriene)
- Verschiedene Mediatoren (z.Bsp. lysosomale Faktoren, Sauerstoffradikale, Platelet activating factor)

1.4.1. Biogene Amine

"Die Bildung des Histamins erfolgt durch Decarboxylierung des Histidins. Das Histamin ist vor allem in den stark basophilen metachromatischen Granula der Gewebsmastzellen und der basophilen Leukocyten gespeichert. Auch in den Thrombocyten finden sich geringe Histaminmengen." (Giertz 1986, S.178)

Die Freisetzung aus der Zelle erfolgt mittels spezifischer Histaminliberatoren, die durch die Gewebeschädigung an der Zelloberfläche aktiviert werden, die Zellmembran schädigen und dadurch Histamin - neben anderen Zellinhaltsstoffen - freisetzen. Die Degranullierung von Mastzellen mit Freisetzung des Histamins ist "offenbar hauptsächlich in der ersten Phase der Entzündung wirksam. Histamin verursacht eine Erweiterung der Arteriolen und eine Permeabilitätssteigerung und zwar vornehmlich der Kapillaren und Venolen. Die Steigerung der Permeabilität wird hauptsächlich durch eine Öffnung von Interzellularbrücken zwischen den Endothelzellen bewirkt." (Gedigk und Helpap 1984, S.118)

Giertz führt diese Öffnung der Gewebssporen auf eine aktive Kontraktion der Endothelzellen zurück und vergleicht diese Kontraktion mit der glatter Muskulatur.

Das Histamin löst neben seiner Wirkung auf die Gefäßmuskulatur und Endothelien in verschiedenen Organen eine Kontraktion glatter Muskulatur aus (z.Bsp. Bronchien, Darm). (Giertz 1986)

Weitere wichtige Wirkungen des Histamins sind die Vermittlung von Schmerzsensationen und die Vermehrung der Magensaftsekretion. Hieraus läßt sich die ulcerogene Wirkung von Histamin auf den Intestinaltrakt erklären.

Die beschriebenen Histaminwirkungen sind durch zwei verschiedene Rezeptorensysteme - H_1 und H_2 - vermittelt, wobei die kreislauf- und muskelrelevanten Histaminwirkungen durch H_1 -Rezeptoren, die Erhöhung der Magensaftproduktion durch

H₂-Rezeptoren gesteuert ist. Diese Rezeptorensysteme lassen sich durch spezifische Antagonisten gezielt pharmakologisch hemmen (Giertz 1986).

Das zweite biogene Amin, das 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) spielt nach Giertz beim Menschen als Mediators substanz nur eine untergeordnete Rolle. Es tritt bei einer Entzündung etwa gleichzeitig mit dem Histamin auf. "Seine Rolle bei der Entzündung im menschlichen Organismus ist noch ungeklärt, da es nicht regelmäßig nachweisbar ist." (Gedigk und Helpap 1984, S.118)

1.4.2. Polypeptide

Die wichtigsten Mediatoren der Entzündung aus dieser Gruppe sind die Kinine, die aus dem alpha-2-Globulin des Blutserums unter der Wirkung von Kallikrein gebildet werden (Schubert und Bethke 1981).

Die Hauptvertreter der Kinine sind Bradykinin und Kallidin.

"Neben einer permeabilitätssteigernden Wirkung in der terminalen Strombahn verursachen sie eine Kontraktion der glatten Muskulatur, vor allem der Venolen. Der dadurch bedingte Anstieg des hydrostatischen Drucks in den vorgeschalteten Kapillaren begünstigt die Permeabilitätssteigerung. Auch die Kinine wirken auf sensible Nervenendfasern und tragen damit zur Entzündungsschmerz bei." (Schubert und Bethke, S.251/252)

Das Wirkungsspektrum der Kinine ist dem des Histamins sehr ähnlich, das heißt es bewirkt eine Gefäßdilatation, eine Steigerung der Gefäßpermeabilität, eine Kontraktion der glatten Muskulatur sowie eine Schmerzauslösung (Giertz 1986). Giertz nimmt außerdem eine Interaktion von Bradykinin (und Histamin) mit Derivaten der Arachidonsäure (siehe unten) mit daraus resultierender Verstärkung der Einzelwirkungen an (Giertz 1986).

Neben den Kininen kommt in der Gruppe der Polypeptide vor allem dem Komplement systemische Bedeutung für den Ablauf einer Entzündung zu. Hauptsächlich wird es "durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion kaskadenartig über die Komplementssequenz C1-C9 aktiviert. Daneben gibt es den nicht antikörperabhängigen Alternativweg C3-C5-C9... Die verschiedenen Komplemente erhöhen die Gefäßpermeabilität, steigern die Chemotaxis, greifen in die Freisetzung von Histamin ein und bewirken eine Zytolyse." (Gedigk und Helpap 1984, S.119)

1.4.3. Proteasen

Ihre Wirkung beruht auf einer indirekten Beeinflussung der Bildung von Kininen. Von wesentlicher klinischer Bedeutung sind vor allem Kallikrein und Plasmin.

"Plasmin ist ein Endprodukt des fibrinolytischen Systems. Es bewirkt die Bildung von Kininen aus Blutproteinen. Seine Vorstufe Plasminogen ist ein normaler Bestandteil des Blutplasmas. Die kininbildenden Proteasen sind unwirksam, wenn der Gerinnungsfaktor XII (Hagemann-Faktor) nicht anwesend ist." (Gedigk und Helpap 1984, S.118/119)

Die inaktive Vorstufe des Kallikreins, das Kallikreinogen, existiert im Blut und Gewebe und bildet Bradykinin und Kallidin aus alpha-2-Globulinen (siehe oben).

Abbildung 1 zeigt schematisch die Hypothese der Aktivierung des Kininsystems.

1.4.4. Arachidonsäurederivate

Die Arachidonsäure ist neben den üblichen Fettsäuren in polare Lipide eingebaut, die das Grundgerüst der Biomembran darstellen. Ihrer chemischen Struktur nach stellt sie eine Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen und 4 Doppelbindungen dar. "Unter dem Einfluß einer Phospholipase A₂ kann Arachidonsäure aus ihrer Bindung freigesetzt werden. Durch weitere enzymatisch vermittelte Umwandlung wird die reagible vierfach ungesättigte Fettsäure in außerordentlich wirksame Lokalhormone umgewandelt." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.367)

Aus der freigesetzten Arachidonsäure können die Prostaglandine, das Prostacyclin, die Thromboxane und die Leukotriene entstehen.

"Prostaglandine, Thromboxane und Prostacyclin gehen aus einer gemeinsamen Vorstufe, den zyklischen Endoperoxiden hervor, es sind zyklische Fettsäuren. Die Leukotriene bewahren dagegen die aliphatische Natur der Arachidonsäure." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.367)

Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der zyklischen Arachidonsäuren kommt der Cyclooxygenase zu, während die offenkettigen Leukotriene ihre Synthese der Aktivität der Lipoxigenase verdanken.

Abbildung 2 zeigt schematisch die Entstehung dieser Wirkstoffe aus der Arachidonsäure

1.4.4.1. Cyclooxygenaseabhängige Arachidonsäurederivate

1.4.4.1.1. Prostaglandine

Prostaglandine sind Substanzen mit sehr kurzer Halbwertszeit, die cyclooxygenasegesteuert aus den zyklischen Endoperoxiden hervorgehen. Die wichtigsten Vertreter der Prostaglandine sind PGF₂, PGE₂ und PGD₂. "PGF₂ und PGE₂ stimulieren die Schleimproduktion des Magens und die Motorik des Gastrointestinaltraktes. PGF₂ erweitert die Gefäße und verengt die Bronchien..." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.367)

Die vermehrte Schleimproduktion bei gleichzeitiger Minderung der Säuresekretion zeigt eine Schutzwirkung auf die Magenschleimhaut vor Ulcusbildung.

Besondere Bedeutung besitzt PGE₂ für die pathophysiologischen Mechanismen, die sich bei Entzündungsvorgängen, bei der Ansprechbarkeit von Schmerzrezeptoren und bei der pyrogen-be-

dingten Auslösung von Fieber abspielen. Wird durch eine Noxe PGE₂ freigesetzt, bewirkt dieses Prostaglandin eine Steigerung der Gefäßpermeabilität, eine Vasodilatation (selbst der Kapillaren) und eine Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.367)

Einige Prostaglandine, vorallem PGE₁ und PGD₂ besitzen wie Thromboxan (siehe unten) einen hemmenden Einfluß auf die Thrombocytenaggregation. Nach Giertz kommt die Hemmung der Plättchenaggregation durch eine Aktivierung der Adenylatcyclase und die dadurch bedingte Anhäufung von cAMP in den Thrombocyten zustande.

"Das neugebildete cAMP bewirkt eine Sequestration von Ca²⁺-Ionen aus dem Cytosol an subzelluläre Strukturen, die letztlich für die Aggregationshemmung verantwortlich ist." (Giertz 1986, S.198)

An der Niere bewirken die Prostaglandine eine Dilatation der Nierengefäße mit verbesserter Nierendurchblutung. Giertz sieht eine Vermittlung der Reninfreisetzung durch Prostaglandine als wahrscheinlich an, weil sie sich durch nichtsteroidale Antiphlogistica hemmen läßt.

1.4.4.1.2. Prostacyclin

Prostacyclin entsteht mittels Prostacyclinsynthetase aus den zyklischen Endoperoxiden. "Seine besondere Wirkung besteht in einer Verhinderung der Thrombocytenaggregation und einer Vasodilatation. Prostacyclin hat damit eine große Bedeutung für die physiologische Regulation der peripheren Durchblutung und der Verminderung von Mikrothrombenbildung." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.369)

Prostacyclin zeigt wie PGE₂ einen verstärkenden Effekt auf die Erhöhung der Permeabilität durch andere Mediatoren und einen schleimhautschützenden Einfluß im Magen durch Hemmung der Magensaftsekretion (Kuschinsky und Lüllmann 1984; Giertz 1986).

1.4.4.1.3. Thromboxan

Thromboxan entsteht durch Katalyse der Thromboxansynthetase vorwiegend in den Thrombocyten aus den zyklischen Endoperoxiden.

"Die Hauptwirkung von Thromboxan besteht in einer Förderung der Thrombocytenaggregation und einer Vasokonstriktion." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.369)

Es besteht ein funktioneller Antagonismus zum Prostacyclin, ein direkter Einfluß als Entzündungsmediator besteht nicht.

1.4.4.2. Pathophysiologische Bedeutung der cyclooxygenase-abhängigen Arachidonsäureabkömmlinge und Hemmstoffe der Cyclooxygenase

Die cyclooxygenaseabhängigen Derivate der Arachidonsäure spielen eine bedeutsame Rolle als Mediatoren der Entzündung. Sie verstärken aufgrund ihrer gefäßdilatierenden Wirkung die für den Ablauf einer Entzündung entscheidenden permeabilitätssteigernden und schmerzauslösenden Effekte anderer Mediatoren.

"Die Hemmung der Cyclooxygenase hat zur Folge, daß dem Lipoxxygenasestoffwechsel vermehrt Arachidonsäure zur Verfügung steht. Dadurch können bestimmte Symptome der Entzündung, die durch lipoxxygenaseabhängige Arachidonsäurederivate hervorgerufen werden, verstärkt werden." (Giertz 1986, S.199)

Insbesondere trifft dies für die durch die Leukotriene hervorgerufene Leukocyteninfiltration zu. Neben einer Mitwirkung an verschiedenen immunologischen Geschehnissen und bei der Fieberentstehung haben vor allem PGE und Prostacyclin eine Schutzfunktion für die Magenschleimhaut, welche durch die Hemmstoffe der Arachidonsäurekaskade beseitigt wird.

In der heutigen Zeit stehen eine große Anzahl von Hemmstoffen der Prostaglandinsynthese mit verschiedenen Angriffspunkten zur Verfügung. Der Mechanismus der Hemmung reicht von einer kompetitiven Verdrängung des Substrats bis zu einer irreversiblen Blockade des aktiven Zentrums.

Als Prostaglandinsynthesehemmer mit Angriffspunkt Cyclooxygenase werden insbesondere die nichtsteroidalen Antiphlogistica therapeutisch genutzt, die eine Synthese cyclooxygenaseabhängiger Arachidonsäurederivate blockieren. Diese Blockade ist sowohl in irreversibler (z.Bsp. Acetylsalicylsäure) als auch in reversibler Weise (z.Bsp. Ibuprofen, Indometacin) möglich (Schönhöfer und Rücker 1979, S.3957).

"Die Hemmung der Cyclooxygenase hat noch eine weitere, therapeutisch nicht zu vernachlässigende Konsequenz. Sie verlagert den Arachidonsäurestoffwechsel in Richtung auf die Lipoxxygenase und fördert so die Bildung lipoxxygenaseabhängiger Mediatoren" (Giertz 1986, S.196), wie zum Beispiel der Leukotriene.

Auch die antiphlogistische Wirkkomponente der Glukocorticoide beinhaltet eine Hemmung der Arachidonsäurekaskade.

Nach Giertz induzieren sie die Bildung eines Proteins (Lipocortin), das die Phospholipase A₂ hemmt. Durch diese Verhinderung der Bereitstellung von Arachidonsäure unterbinden die Glukocorticoide die Bildung sowohl der cyclooxygenase- als auch der lipoxxygenaseabhängigen Mediatoren (vergleiche Abbildung im Abschnitt systemische medikamentöse Beeinflussung).

1.4.4.3. Lipoxxygenaseabhängige Arachidonsäurederivate

Die Leukotriene entstehen direkt aus der Arachidonsäure durch Vermittlung des Enzyms Lipoxxygenase. Es existiert eine Vielzahl von nahe verwandten Leukotrienen.

"Für die Vorgänge bei der Entzündung sind die Leukotriene B₄ (von denen 5 Isomere bekannt sind) besonders wichtig, da sie die chemokinetische und chemotaktische Aktivität der Leukocyten erhöhen. Die Leukotriene tragen also zur Immigration von Leukocyten in das entzündete Gewebe bei". (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.370)

Leukotriene verstärken die permeabilitäts erhöhende Wirkung von Gefäßdilatoren wie zum Beispiel PGE₂, zeigen selbst jedoch keine derartige Wirkung (Giertz 1986).

Nach Giertz führt die Hemmung der Bildung von LTB₄ zum Beispiel durch Corticosteroide zu einer Abnahme der Leukocyteninfiltration. Nichtsteroidale Antiphlogistica hingegen fördern in therapeutischen Dosen die Leukocyteninfiltration, da durch die Cyclooxygenasehemmung vermehrt Arachidonsäure für den lipooxygenaseabhängigen Metabolismus verfügbar ist (Giertz 1986). Die ulcerogene Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistica wird durch die Umleitung der Arachidonsäurekaskade in Richtung Mehrbildung von Leukotrienen, die eine ulcerogene Eigenwirkung haben, gefördert (Giertz 1986).

1.4.4.4. Verschiedene Mediatoren

1.4.4.4.1. Platelet Activating Factor (PAF)

PAF entsteht während der Entzündung vor allem mittels des durch entzündliche Noxen aktivierten Enzyms Acetyltransferase aus der Vorstufe Lyso-PAF, welches wiederum unter Einwirkung der Phospholipase A₂ entsteht (Giertz 1986).

Die Wirkungen am Kreislauf sind Vasodilatation und Blutdrucksenkung sowie eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Außerdem aktiviert PAF die Thrombocyten und aggregiert Thrombo- und Leukocyten. Zusätzlich wird eine Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies aus Makrophagen hervorgerufen (Giertz 1986).

1.4.4.4.2. Reaktive Sauerstoffspezies

"Unter reaktiven Sauerstoffspezies versteht man eine Vielzahl von Verbindungen, die sich vom molekularen Sauerstoff O₂ ableiten, aber im Gegensatz zu O₂ sehr reaktionsfreudig sind. Auf Grund ihrer chemischen Aggressivität verdienen sie als pathogenetische Faktoren sowohl bei Entzündungsphänomenen als auch bei anderen pathologischen Zuständen Interesse." (Giertz 1986, S.203)

Wichtige Vertreter sind das Superoxid-Radikal-Anion O₂⁻ (das zum Beispiel im postischämischen Gewebe gebildet und als wesentliche Noxe der postischämischen Schädigung betrachtet oder bei der Phagocytose freigesetzt wird), die Peroxide, Hydroxyl- und Alkoxy-Radikale sowie der bei der Prostaglandinbiosynthese entstehende Singulett-Sauerstoff (Giertz 1986).

Nach Giertz nutzen polymorphkernige Leukocyten, Monocyten und Makrophagen das toxische Potential reaktiver Sauerstoffspezies, um phagozytierte Bakterien und Protozoen im Zusammen-

spiel mit lytischen Enzymen abzutöten und zu verdauen. Dabei werden neben phagozytierten Keimen auch gesunde Gewebe geschädigt (Giertz 1986).

In Tabelle 5 sind die Wirkungen von Sauerstoffradikalen aufgezeigt, die eine Bedeutung bei entzündlichen Prozessen haben können.

1.5. Veränderungen der Bindegewebsgrundsubstanz während einer Entzündung

Das Bindegewebe besteht neben zellulären Bestandteilen aus kollagenen und elastischen Faserelementen, die in eine Grundsubstanz eingebettet sind.

"Diese Grundsubstanz erfährt bei Entzündungen wesentliche Veränderungen: Es kommt zu einer Hydrolyse und Depolymerisation; die kollagenen Fasern und die Grundsubstanz schwellen an und erweichen." (Gedigk und Helpap 1984, S.130) Dadurch ist die aufgelockerte Grundsubstanz für Mikroorganismen leichter zugänglich, eine Entzündung kann sich leichter ausbreiten.

1.6. Funktionen der Leukocyten bei der Entzündung

Die weißen Blutzellen haben die Aufgabe, die schädigende Noxe mittels Phagozytose und immunologischer Vorgänge zu bekämpfen und zu zerstören.

Nach Gedigk und Helpap ist die Beseitigung des untergegangenen Gewebes und des Exsudates eine Voraussetzung für die später einsetzenden reparativen Vorgänge.

Ferner wird der Entzündungsverlauf und die Blutgerinnung unter anderem durch Mastzellen und basophile Leukocyten infolge ihres Histamin- und Heparin gehaltes mitgesteuert (Gedigk und Helpap 1984).

2. Das Hämatom und seine Organisation

Das Hämatom ist ein sehr häufiger Befund in Verbindung mit Sportverletzungen jeglicher Genese.

Durch Gewalteinwirkung von außen oder durch Sturz werden die zwischen Haut und Knochen gelegenen Weichteile geschädigt. Durch Ruptur oberflächennaher Gefäße entsteht als typisches Symptom das Hämatom. Von den klassischen Entzündungszeichen stehen Schmerz, Schwellung und Funktionseinschränkung im Vordergrund.

Bei sogenannten interstitiellen Hämatomen liegt der Bluterguß im Bereich des Unterhautfettgewebes, also im Bindegewebe, und wird relativ schnell als blaue Verfärbung erkennbar.

Intramuskuläre Hämatome hingegen werden nicht sofort sichtbar, da der Bluterguß tiefer liegt. Aufgrund der durch ihn ausgelösten Drucksteigerung im Muskel sind diese Hämatome äußerst schmerzhaft.

Ein Hämarthros entsteht unter Umständen nach starken Gelenkprellungen durch Blutaustritt in die Gelenkinnenhaut und die Gelenkhöhle.

Das bei einer traumatischen Verletzung aus den Gefäßen austretende Blutextravasat gelangt in seiner vollen Zusammensetzung ins Gewebe. Diese umschriebene, dreidimensional ausgebreitete Blutung ins Gewebe wird als Auftreibung der Oberfläche mit meist charakteristischer Verfärbung sichtbar.

Kleine extravasale Blutungen werden komplikationslos, ohne Spuren zu hinterlassen, resorbiert. Bei größeren Gewebseinblutungen kommt es infolge des durch Gefäßzerreißen und Permeabilitäts erhöhungen ausgetretenen Plasmaproteins Fibrinogen zur Ausbildung eines Fibrinnetzes, das heißt zur Gerinnung des Blutextravasats im Gewebe. An der Wiederverflüssigung des geronnenen Blutes sind fibrinolytische Enzyme beteiligt.

Das bedeutendste fibrinolytische Enzym, das Plasmin, ist eine Protease. Chemisch steht sie dem Trypsin nahe. Plasmin hat "besondere Affinität zu Fibrin, aus dem es hydrolytisch lösliche Peptide abspaltet, die dann durch Peptidasen weiter abgebaut werden." (Weiss 1980, S.381)

Aus der Vorstufe Plasminogen wird Plasmin durch Gewebs- oder Blutfaktoren in seine aktive Form überführt.

Nach Weiss vermögen die aus dem Gewebe stammenden Plasminogenaktivatoren Plasminogen direkt in Plasmin umzuwandeln. Die Blutaktivatoren hingegen bedürfen zu ihrer Wirksamkeit der Einwirkung sogenannter Proaktivatoren (Weiss 1980). Die wichtigsten Proaktivatoren werden durch traumatische oder entzündliche Gewebsschädigungen aus Blutzellen freigesetzt.

Erfolgt die Resorption des im Gewebe liegenden Blutergusses nicht schnell genug, wird das Hämatom organisiert, das heißt durch Granulationsgewebe demarkiert und abgeräumt.

Dieser Mechanismus ist identisch mit der Organisation und Abräumung einer Gewebsnekrose (Schubert und Bethke 1981).

Das demarkierende Granulationsgewebe zeigt eine charakteristische Schichtung in Innenzone, mittlere Zone und Außenzone.

In die Innenzone, dem der Einblutung unmittelbar benachbarten Gebiet, wandern Granulocyten, Monocyten und Lymphocyten ein.

Durch Zerfall der Granulocyten, der durch mangelndes O₂-Angebot bedingt ist, erfolgt eine extrazelluläre Proteolyse. Gleichzeitig findet in den Makrophagen auch eine intrazelluläre Proteolyse nach Phagocytose von Erythrocyten statt (Schubert und Bethke 1981).

Beim Abbau des Hämoglobins der zugrundegehenden Erythrocyten entsteht die charakteristische Verfärbung der Haut. Der Abbau des Hämoglobins erfolgt normalerweise in der Leber, kann aber überall im Körper im extravasalen Blut, das heißt auch im Hämatom, stattfinden.

Der erste Schritt des Hämabbaus ist die Entstehung von Verdoglobulin, das unter Abspaltung von Globin und Eisen in das ebenfalls grüne Biliverdin übergeht (Weiss 1979).

"In einer zweiten Reaktion wird Biliverdin durch die zytoso-

lische Bilirubinreduktase zu einem orangeroten Chromogen, Bilirubin, reduziert." (Weiss 1979, S.499).
Durch den im Verlauf des Hämatomabbaus parallelen Reaktionsverlauf sind Farbüberlagerungen möglich.
Bilirubin wird an Albumin gebunden und von der Leber aufgenommen. Dort wird der größte Teil an Glucuronsäure gekoppelt und gelangt über die Galle ins Duodenum. Im Colon erfolgt der weitere Umbau zum Stercobilinogen, welches durch Zutritt von O_2 zu Stercobilin oxidiert wird.

Abbildung 3 zeigt schematisch den Abbau des Hämoglobins

Im Hämatom wird "aus dem Hämoglobin anfallendes Eisen an Apoferritin gebunden, dadurch entsteht Ferritin, dessen Moleküle zu kristallartigen gelbbraunen Sideringranula aggregieren. Aus hämolysierten Erythrocyten freigewordenes Hämoglobin wird außerdem zu Bilirubin abgebaut, das sich in scholligen rotbraunen bis gelben Kristallen im Gewebe ablagert." (Schubert und Bethke 1981, S.474)

Die oft histologisch im Hämatom sichtbaren Cholesterinkristalle stammen aus den Lipiden der abgebauten Erythrocyten. Als Mittelzone des Granulationsgewebes entfaltet sich eine Kapillarsprossung vom umgebenden Gewebe zum Hämatom, die die zentraleren Hämatombezirke für weitere Leukocyten und Sauerstoff zugänglich macht. Dadurch kann auch dort die Abräumung des Extravasates beginnen (Schubert und Bethke 1981).

Zwischen den Kapillarsprossen entsteht als Außenzone ein lockeres Bindegewebe, "dessen Fibroblasten aus emigrierten Monocyten und Adventiazellen der Blutgefäße hervorgegangen sind." (Schubert und Bethke 1981, S.273)

Dieses jugendliche Bindegewebe geht durch zunehmende Kollagenfaserbindung in ein Narbengewebe über. Die Organisation eines Hämatoms führt somit zur Defektheilung.

IV. Diskussion

Ziel jeder sportärztlichen Therapie im Leistungssport ist es, die Phase der Ruhigstellung einer Verletzung möglichst kurz und damit den Trainingsausfall eines Athleten möglichst gering zu halten.

Der Sportler muß frühzeitig wieder mobilisiert und einer aktiven Rehabilitation zugeführt werden, da verschleppte Verletzungen erfahrungsgemäß wesentlich schlechter beeinflussbar sind und möglicherweise Restschäden bestehen bleiben.

Um dieses Ziel zu erreichen, stehen dem Therapeuten neben den herkömmlichen physikalischen und lokal-medikamentösen Methoden auch systemisch anzuwendende Antiphlogistika und Analgetika zur Verfügung, um den durch den Organismus selbst vollzogenen Heilungsvorgang zu beschleunigen.

1. Herkömmliche Behandlungsmethoden in der Sportmedizin

1.1. Physikalische Methoden

1.1.1. Ruhigstellung

Häufig ist infolge einer Sportverletzung eine Ruhigstellung der geschädigten Gliedmaßen erforderlich. Diese wird mittels verschiedener Verbände erreicht (z.Bsp. elastischer Verband, Tape, Gipsverband, etc.).

Die Ruhigstellung ist solange nötig, bis der verletzte Körperteil bei Belastung nicht mehr anschwillt oder schmerzt (Peterson und Renström 1987).

Eine Hochlagerung der Extremität bringt in der ersten Zeit nach dem Verletzungsereignis durch Verminderung der Blutzufuhr bzw. Verbesserung der Abflußmöglichkeiten der Gewebsflüssigkeit eine geringere Schwellung (Peterson und Renström 1987).

1.1.2. Kryotherapie

Die Kältebehandlung ist eine sehr häufig angewendete Methode hauptsächlich zur Behandlung von Weichteilverletzungen, aber auch von Überlastungsschäden. Ziel ist eine signifikante Verminderung der Haut-, Muskel- bzw. Gelenktemperatur (Schnitzer 1982; Colson und Armour 1979; Peterson und Renström 1987).

Mit der Anwendung von Eisbehandlungen wird versucht, Verletzungskomplikationen wie Hämatome, Ödeme oder Schmerzen möglichst gering zu halten. Wichtig ist ein rascher Beginn der Behandlung, das heißt im akuten Stadium einer Verletzung.

Die Kryotherapie bewirkt zunächst eine Vasokonstriktion der Oberflächengefäße, die einer Entwicklung oder Verschlimmerung traumatischer Blutungen und Ödeme vorbeugt (antiphlogistische Wirkung), gefolgt von einer sogenannten reaktiven Hyperämie mit Schutzfunktion für das Gewebe hinsichtlich einer Kältenekrose.

Darüber hinaus resultieren aus der Kälteapplikation neben einem hypalgesierendem Effekt auch spasmolytische Wirkungen durch Herabsetzung des Muskeltonus (Peterson und Renström 1987; Colson und Armour 1979).

Beliebteste Applikationsform beim untersuchten Probandenkollektiv war ein mit Wasser gefüllter und zusammen mit einem Holzspatel (Handgriff) eingeforener Plastikbecher zur Durchführung einer Eismassage des verletzten Bezirks.

1.1.3. Wärmetherapie

In einer späteren Behandlungsphase, wenn das Risiko einer Geweseinblutung nicht mehr besteht, wird der Heilungsprozeß durch eine lokale Wärmeanwendung unterstützt.

"Die Wärmeapplikation bewirkt eine aktive Hyperämie, Muskelspasmen lösen sich und bestehende Hämatome werden schneller resorbiert durch Beschleunigung des Stoffwechsels." (Plsek 1970, S.50; Colson und Armour 1979)

Bei der elektrischen Hochfrequenztherapie (Kurzweille, Mikrowelle) erfolgt "der Wärmetransport nicht über die Körperaußenfläche, sondern die Energie wird über elektrische und magnetische Wechselfelder bzw. elektromagnetische Wellen in den Körper eingebracht und erzeugt dort Wärme. Im Mikrowellenbereich kann eine sehr gute Tiefenwirkung durch Bündelung der elektromagnetischen Wellen an der Elektrode mit Hilfe von Reflektoren erzielt werden." (Zysno und Muchna 1982, S.78)

Eine andere Art der Wärmetherapie stellt die Ultraschallbehandlung dar. Ultraschallwellen erzeugen Wärme über die Auslösung von Vibrationen durch mechanische Schallschwingungen. Diese Therapieform wird hauptsächlich an Gelenken und Sehnenansätzen angewendet (Zysno und Muchna 1982; Plsek 1970).

1.1.4. Iontophorese

Die Iontophorese stellt eine Kombination von elektrischer und pharmakologischer Therapie dar. Es werden mit Hilfe galvanischer Ströme Medikamente in den Organismus eingebracht.

Die Iontophorese ist im Gegensatz zur Injektionstherapie sehr patientenfreundlich, birgt aber den Nachteil einer unpräzisen Dosierung des verwendeten Arzneimittels in sich (Plsek 1970).

1.1.5. Massage

Die Massage ist eine Ergänzung zur sportärztlichen Betreuung. Sie ist im akuten Verletzungsstadium kontraindiziert, weil im Gewebe bei Durchführung einer Massage "histaminähnliche Mediatoren freigesetzt und damit Vasodilatation erzeugt wird" (Plsek 1970, S.52).

Außerdem wird die bearbeitete Region durch mechanische Insulte erwärmt, die Kreislauffähigkeit und damit der Stoffwechsel angeregt. Dies trägt zur rascheren Resorption von Schwellungen, Exsudationen und Hämatomen bei.

1.1.6. Bewegungs- und Physiotherapie

Das Ziel physiotherapeutischer Bemühungen liegt in der Wieder-
gewinnung der ursprünglichen Funktion des verletzten Körper-
teils. (Peterson und Renström 1987)

Dies gelingt durch Belastung der betreffenden Muskulatur nach
Abklingen der akuten Verletzungsphase mit geeigneten Bewe-
gungsübungen wohl dosierter Intensität in einem kombinierten
Beweglichkeits-, Kraft- und Koordinationstraining, das indi-
viduell auf den einzelnen Verletzungsfall abgestimmt werden
muß.

1.2. Pharmakologische Methoden

1.2.1. Lokale transcutane Therapie

Die Möglichkeiten einer transcutanen Therapie sind äußerst
vielfältig. Die meisten zur Anwendung gebrachten Externa sind
Kombinationspräparate.

Neben pflanzlichen Wirkstoffen sind vor allem chemisch defi-
nierte Substanzen wie Heparin, Salicylate, DMSO, Nikotinsäure-
ester und Derivate der p-Aminophenole im Handel (Schlemmer
1982).

Ein Teil dieser Topica verstärkt die Hautdurchblutung und be-
wirkt ein örtliches Wärmegefühl.
Der therapeutische Effekt lokal aufgetragener Salben auf tie-
fergelegene Gewebe wie zum Beispiel die Muskulatur sollte
nicht zu hoch eingeschätzt werden. Nach Petersen ist ein Teil
der Wirkung auf den Athleten sicher auch durch den psychologi-
schen Effekt des Einreibevorganges zu erklären (Peterson und
Renström 1987).

1.2.2. Systemische medikamentöse Therapie

1.2.2.1. Corticosteroide

1.2.2.1.1. Physiologische Synthese und Sekretion

Corticosteroide gehören zu der Gruppe der Steroidhormone, de-
ren Sekretion aus der Nebennierenrinde nach Freisetzung von
ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt.

Die physiologische Synthese der therapeutisch hauptsächlich
relevanten Glukocorticoide geht vom Cholesterin aus, das
überwiegend über sogenannte low-density-lipoproteins spezi-
fisch zugeführt wird (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

"Durch Verkürzung der Seitenkette, Oxidation, Dehydrierung und
Hydroxillierung an verschiedenen Atomen des Kohlenstoffgerüsts
entsteht schließlich Hydrocortison (Cortisol)" (Kuschinsky und
Lüllmann 1984, S.333).

Abbildung 4 zeigt die Entstehung von Cortisol aus Cholesterin

1.2.2.1.2. Pharmakologische Wirkung der Glukocorticoide

1.2.2.1.2.1. Stoffwechselwirkungen

Zufuhr von Hydrocortison hat neben einer Wirkung auf den Glukosestoffwechsel in Form gesteigerter Glukoneogenese bzw. Glykogensynthese in der Leber vor allem einen katabolen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel. Dies bewirkt sowohl eine Atrophie der Muskulatur sowie in Verbindung mit vermehrter Kalziumausscheidung bzw. geringerer Kalziumresorption im Darm eine Störung des Knochenstoffwechsels.

Aus vermindertem Eiweißgehalt des Knochens sowie aus Hemmung der Osteoblastenaktivität durch Negativierung der Kalziumbilanz resultiert eine nicht reversible Osteoporose (Kuschinsky und Lüllmann 1984, Kaiser 1987).

Die durch langfristige Corticoidtherapie hervorgerufene Muskelatrophie bzw. Myopathie beruht im wesentlichen auf deren eiweißkataboler Wirkung, aber möglicherweise auch auf Elektrolytverschiebungen (Verminderung des intrazellulären Kalziums). (Kaiser 1987; Pongratz 1981)

"Histologisch findet sich häufig eine Atrophie der TypII-Fasern, speziell der IIf-Fasern." (Pongratz 1981, S.1458)

1.2.2.1.2.2. Wirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Der Elektrolyt- und Wasserhaushalt wird durch die mineralcorticoide Wirkkomponente der Glukocorticoide beeinflusst.

"Durch Natriumretention und gesteigerter Kalziumausscheidung kann sich eine hypokaliämische Alkalose entwickeln." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.334)

Gleichzeitig mit den Natriumionen wird Wasser retiniert, was zu Blutdrucksteigerung und Ödembildung führen kann.

1.2.2.1.2.3. Antiphlogistische und antirheumatische Wirkung

In höheren Dosen wirken die Steroide antiphlogistisch und antirheumatisch. Durch eine Stabilisierung der Lysosomenmembran wird die bei Entzündungen ablaufende Freisetzung von aggressiven Enzymen aus den Lysosomen vermindert. Die für den Ablauf einer Entzündung entscheidende Synthese von Prostaglandinen wird durch die Corticoide mittels eines Eingriffs in den Arachidonsäurestoffwechsel negativ beeinflusst. Dies geschieht durch Hemmung der Arachidonsäurekaskade über eine Reaktion mit der Phospholipase A₂. Dadurch können sowohl die Cyclooxygenase als auch die Lipoxxygenase beeinflusst werden (Sedgwick und Wiloughby 1985; Kaiser 1987; Mutschler 1981).

"Neueren Untersuchungen zufolge werden auch andere Mediatoren des Entzündungsprozesses wie Leukotriene, Bradykinine, Interleukine, Endorphine und Enkephaline beeinflusst. Außerdem wird auch die Proliferation des Gewebes gehemmt." (Kaiser 1987, S.31)

1.2.2.1.2.4. Immunsuppressive Wirkung

Nach Kaiser beruht die immunsuppressive Wirkung auf dem katabolen Einfluß auf die Lymphocyten, Mastzellen, Makrophagen, Endothelzellen und die Fibroblastengewebe. So können die Corticoide alle Stadien der Immunantwort beeinflussen: Antigenbildung, Penetration des Antigen-Antikörper-Komplexes durch die Basalmembran, die Makrophagenfunktion, die humorale und zelluläre Immunantwort, die Helferzellfunktion und die Fibroblastenaktivität (Kaiser 1987, S.32).

1.2.2.1.2.5. Unerwünschte Nebenwirkungen der Glukocorticoide

"Eine einmalige Zufuhr auch großer Dosen von Glukocorticoiden ruft geringe oder keine Nebenwirkungen hervor. Je länger diese Hormone gegeben werden müssen, um so stärker machen sich die Nebenwirkungen bemerkbar." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.334)

Aus der eiweißkatabolen Wirkung der Corticoide können bei längerer Therapiedauer Myopathie, Muskelatrophie und Osteoporose entstehen (siehe oben).

Die mineralcorticoide Wirkkomponente kann eine Steigerung des Blutdrucks, Ödembildung und hypokaliämische Alkalose zur Folge haben.

Die Erhöhung der Magensäuresekretion der Magenschleimhaut und die Behinderung der Schleimproduktion bzw. die Beeinflussung der Schleimzusammensetzung über die Hemmung der Prostaglandinsynthese haben insgesamt eine ulcerogene Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt.

Die Behinderung der Zellproliferation kann insbesondere Wundheilungsstörungen hervorrufen.

Eine längerfristige Zuführung von Corticoiden birgt außerdem bei Überschreiten der sogenannten Cushing-Schwelle die Gefahr eines iatrogenen Cushing-Syndroms, einer Erhöhung des Thrombose- und Arterioskleroserisikos, der Steroidakne sowie eines Steroidkataraktes und Steroidglaukoms (Kuschinsky und Lüllmann 1984, Küttler 1978, Kaiser 1987).

1.2.2.1.3. Wirkungsunterschiede zwischen den verschiedenen Glukocorticoiden

Bei den heute therapeutisch genutzten synthetischen Derivaten läuft die antiphlogistische Wirksamkeit nicht mit der physiologischen Hormonwirkung parallel, das heißt die antiphlogistische Wirkkomponente ist im Vergleich zu Cortisol mehr gesteigert worden als die Effekte auf die verschiedenen

Stoffwechselwege. Außerdem wurde die mineralcorticoide Wirkung wesentlich verringert. Nach Triamcinolon und Dexamethason wird der Natrium- und Kaliumhaushalt meist nur wenig beeinflusst (Kuschinsky und Lullmann 1984).

Tabelle 6: Relative Wirkungsstärke der Glukcorticoide

1.2.2.1.4. Relevanz der Corticoide für die sportmedizinische Therapie

Die große Zahl von Nebenwirkungen, insbesondere die bei Sportlern große Gefahr von Muskelatrophie, Osteoporose etc. sollte äußerste Zurückhaltung bei der therapeutischen Anwendung von Corticoiden bei Ärzten und Athleten bewirken.

Cortisonpräparate können "besonders bei Überlastungssyndromen sehr wertvoll sein" (Peterson und Renström 1987, S.169), ihre Verordnung sollte allerdings nur Verletzungsfällen vorbehalten bleiben, die sich gegenüber nichtsteroidalen Antiphlogistica oder Enzympräparaten (siehe unten) als therapieresistent erweisen, nur in einem begrenzten Zeitraum erfolgen und Bagatelverletzungen ausschließen.

Von Interesse für den Athleten in diesem Zusammenhang ist sicherlich auch, daß eine Corticoidtherapie nicht mit den Dopingbestimmungen der Sportverbände in Einklang zu bringen ist.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Corticoide für eine längere oder wiederholte Behandlung von Sportverletzungen - wie sie zum Beispiel Eishockeyspieler im Verlauf einer Saison oft benötigen - keinesfalls Mittel erster Wahl sind und erst unter ärztlicher Kontrolle eingesetzt werden sollten, wenn sich eine Verletzung als therapieresistent erweist.

1.2.2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistica

1.2.2.2.1. Allgemeines

In der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistica steht heute ein breites Spektrum von Präparaten und galenischen Zubereitungen zur Verfügung.

Ausgangspunkt der Entwicklung ist die Salicylsäure, die als Analgetikum und Antiphlogisticum mittlerweile obsolet ist, da sie eine schlechte Verträglichkeit nach oraler Einnahme besitzt. Sie findet deshalb nur als acetyliertes Derivat, der Acetylsalicylsäure, Eingang in neuzeitliche Therapiebemühungen.

Ausgehend vom Prinzip der amphiphilen Säuren ist eine Vielzahl von Substanzen entwickelt worden, die auf prinzipiell gleiche Weise wie Acetylsalicylsäure antiphlogistisch wirken.

Der molekulare Aufbau der amphiphilen Säureantiphlogistica ist recht einfach: eine Essig- oder Propionsäure ist mit einem hydrophoben aromatischen Rest substituiert. Dieser einfache Aufbau erklärt, daß es sehr viele derartige Wirkstoffe geben kann und weist auf einen physiko-chemischen Wirkmechanismus hin (Anreicherung an der Lipid-Wasser-Interphase der Zellmembran und damit Interferenz mit der Prostaglandinsynthese bzw. -freisetzung). (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.352)

Die große Zahl auf dem Markt befindlicher Präparate erklärt sich aus der Zielsetzung ihrer Herstellung: erfolgreiche Behandlung entzündlicher Vorgänge sowie eine analgetische und antiphlogistische Wirkungsentfaltung, "ohne daß dabei die unerwünschten Nebenwirkungen der Salicylsäurederivate wie gastrointestinale Unverträglichkeit, Schädigung der Magen- und Darmmukosa mit Blutungsneigung und Ulcusbildung auftreten. Dieses Ziel ist allerdings nicht erreicht worden, denn die neu entwickelten antiphlogistisch wirksamen Säuren weisen in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße die Nebenwirkungen der Salicylsäurederivate auf." (Giertz 1986, S.540/541)

1.2.2.2.2. Wirkmechanismus

Die nichtsteroidalen Antiphlogistica greifen ähnlich wie die Glukocorticoide in die Kaskade des Arachidonsäurestoffwechsels ein. Sie bewirken die Hemmung der Prostaglandinsynthese allerdings an einer anderen Stelle des enzymatisch gesteuerten Stoffwechselweges, indem sie über eine negative Beeinflussung des Cyclooxygenase-Systems die Bildung der cyclischen Endoperoxide aus Arachidonsäure oder anderen ungesättigten C-20-Fettsäuren sowie von Thromboxan A₂ und Prostacyclin verhindern (Mutschler 1981).

Abbildung 5 zeigt die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Pharmaka.

"Der beschriebene Wirkungsmechanismus macht auch verständlich, daß galenische Maßnahmen, wie zum Beispiel die Herstellung magensaftresistenter Tabletten oder die Gabe von Suppositorien an Stelle einer oralen Applikationsform die Magenverträglichkeit der meisten Präparate kaum verbessert, da eine Schädigung der Magenschleimhaut vor allem durch die systemische Hemmung der Prostaglandinsynthese hervorgerufen wird." (Mutschler 1981, S.175)

Tabelle 7 beschreibt die prostaglandinabhängigen Wirkungen der nichtsteroidalen Antirheumatika.

Schönhöfer und Rücker systematisieren anhand des Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistica die unerwünschten Wirkungen.

Sie unterscheiden wirkmechanismusbedingte unerwünschte Wirkungen, die durch den Eingriff in die regulatorischen Funktionen der Prostaglandine hervorgerufen werden und alle nichtsteroidalen Antiphlogistica betreffen und substanzbedingte unerwünschte Wirkungen, die nur einzelne Substanzgruppen betreffen.

Die Auswirkungen der wirkmechanismusbedingten Nebenerscheinungen berühren den Gastrointestinaltrakt, die Nieren, das Gehirn, die glatte Muskulatur von Bronchien, Gefäßen und Uterus und das Gerinnungssystem.

Die substanzbedingten unerwünschten Wirkungen werden durch toxische Einflußnahme der Substanz auf Organsysteme unabhängig von der Prostaglandinsynthesehemmung hervorgerufen und betreffen nur einzelne Substanzklassen (Schönhöfer und Rücker 1979).

Tabelle 8: Wirkmechanismusbedingte unerwünschte Wirkungen

1.2.2.2.3. Schematische Übersicht über die Substanzklassen der nichtsteroidalen Antiphlogistica und ihre Bedeutung in der Sportmedizin

Die Analgetica mit antipyretischer und antiphlogistischer Wirkung lassen sich grob in folgende Gruppen einteilen:

- Carbonsäuren (siehe Anhang 4: Tabelle 9)
- Pyrazolonderivate
- Benzotriazinderivate
- Oxicamderivate (siehe Anhang 4: Abbildung 6)
- Anilinderivate

Die therapeutische Breite der meisten Pyrazolonderivate ist wesentlich geringer als die der üblichen Antiphlogistica vom Säuretyp. Sie bergen - neben den bekannten unerwünschten Wirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistica - insbesondere die Gefahr der Schädigung des blutbildenden Systems in Form

einer Agranulocytose oder aplastischen Anaemie in sich. Aus diesem Grund hat das Bundesgesundheitsamt ihre Indikationsstellung stark eingeschränkt, sie sind deshalb als Therapeutikum für den Sportmediziner weitgehend uninteressant.

In verschiedenen Publikationen erscheint Azapropazon häufig in der Gruppe der Pyrazolonderivate. "Der Grund hierfür liegt darin, daß im Molekül dieser tricyclischen Verbindung ein Pyrazolidinring erkennbar ist. Es gibt jedoch sowohl aus chemischer, pharmakodynamischer, pharmakokinetischer und klinischer Sicht zahlreiche Gründe dafür, daß Azapropazon als Benzotriazinderivat eine Eigenstellung hat." (Mutschler 1985, S.3)

Das Wirkungsspektrum der Oxicame läßt sich mit dem der Salicylsäurederivate vergleichen, sie kommen für einen Einsatz bei der Betreuung von Leistungssportlern durchaus in Betracht.

"Die Anilinderivate Phenacetin und Paracetamol besitzen keine antiphlogistische, sondern nur eine analgetische und antipyretische Wirkung." (Giertz 1986, S.543) Als Erklärung hierfür nimmt Mutschler eine fehlende Affinität zur Cyclooxygenase des Bindegewebes an (Mutschler 1981).

Aufgrund der fehlenden antiphlogistischen Wirkkomponente sind die Anilinderivate keinesfalls Mittel der Wahl in der Sportmedizin. Phenacetin wurde in der Bundesrepublik wegen seiner nephrotoxischen Wirkung sowie einer erhöhten Nierenbeckenkarzinomrate vom Markt genommen.

Somit verbleiben dem Sportarzt für einen therapeutischen Einsatz hauptsächlich die Karbonsäure- und Oxicamderivate. Durch die starke Plasmaeiweißbindung der nichtsteroidalen Antiphlogistica besteht die Gefahr einer Wirkungsverstärkung anderer Medikamente durch deren Verdrängung aus der Eiweißbindung.

1.2.2.2.4. Salicylsäurederivate

Acetylsalicylsäure (z.Bsp. Aspirin)

"Durch die Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe der Salicylsäure mit Essigsäure erreicht man nicht nur eine bessere lokale Verträglichkeit, sondern auch eine stärkere analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung." (Mutschler 1981, S.177)

Nach Kuschinsky muß zur Ausnützung der antiphlogistischen Wirkkomponente jedoch eine höhere Dosierung gewählt werden als in der Schmerztherapie (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

Die Acetylsalicylsäure wird nach oraler Gabe rasch und zu einem hohen Prozentsatz resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit für die übliche analgetische Dosis beträgt ca. 3 Stunden, sie steigt bei höheren Dosen wegen Erschöpfung des Konjugationsmechanismus erheblich an. Dadurch werden Arzneimittelinteraktionen möglich.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend auf renalen Weg, da je-

doch die Eliminationsgeschwindigkeit kleiner als die Resorptionsgeschwindigkeit ist, besteht die Gefahr der Kumulation (Schönhöfer und Rücker 1979; Mutschler 1981; Küttler 1978). Die Salicylsäure entfaltet eine lokal reizende und gewebsschädigende Wirkung auf das Epithel des Magen-Darmtraktes und verlängert die Blutungszeit.

"Die Ursache hierfür ist die Hemmung der Thrombocytenaggregation, vermutlich durch Acetylierung der Thrombocyten-Cyclooxygenase, wodurch die Bildung des Aggregationsaktivators Thromboxan A₂ vermindert wird. Liegen Ulcera im Magen-Darmtrakt vor, so besteht wegen der epithelschädigenden Wirkung und der möglicherweise verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen." (Giertz 1986, S.539)

Weitere bedeutende Nebenwirkungen sind Störungen des zentralen Nervensystems wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Ohrensausen und vermindertes Hörvermögen. Auch Verschiebungen des Elektrolythaushaltes mit Ödembildungen und Blutdruckerhöhungen sind beschrieben worden (Schönhöfer und Rücker 1979; Mutschler 1981; Küttler 1978; Kuschinsky und Lüllmann 1984).

"Die nach Acetylsalicylsäuregaben beobachteten allergischen Reaktionen sind vorwiegend auf Verunreinigungen, insbesondere mit dem stark allergenen Acetylsalicylsäureanhydrid, zurückzuführen und können daher durch Präparate mit reiner Acetylsalicylsäure größtenteils vermieden werden." (Mutschler 1981, S.177)

Kuschinsky gibt an, daß bei bestehender Allergie gegenüber der Acetylsalicylsäure damit zu rechnen ist, daß eine Kreuzallergie gegenüber allen anderen Säureantiphlogistika bestehen kann (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

1.2.2.2.5. Essigsäurederivate

1.2.2.2.5.1. Phenylelessigsäure

Diclofenac (z.Bsp.Voltaren)

Voltaren® enthält den Wirkstoff Diclofenac, der nach oraler Gabe gut resorbiert wird.

Manger weist auf die gute analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Diclofenac hin (Manger 1986).

Neben der systemischen Darreichungsform von Voltaren® existiert seit kürzerer Zeit auch das Voltaren-Emulgel, ein topisches Präparat, bei dem das Natrium- gegen das Diethylammonium-Kation ausgetauscht ist (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

"Diclofenac hemmt außer der enzymatischen Überführung von membrangebundener Arachidonsäure in Prostaglandine die knorpelschädigenden Enzyme, vor allem neutrale Proteasen." (Diebschlag 1986, S.10)

Die enterale Resorption bei systemischer Gabe ist gut, aber fast die Hälfte der gegebenen Substanz wird durch die Leber präsystemisch eliminiert (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

Die nach Diclofenac auftretenden Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Säureantiphlogistica in Schwere und Häufigkeit (Störungen des Magen-Darmtraktes, Hemmung der Thrombocytenaggregation mit verlängerter Blutungszeit, ZNS-Störungen, Ödembildungen und allergische Erscheinungen).

Durch die starke Plasmaeiweißbindung kann es zu einer Verdrängung anderer Medikamente und zu einer Wirkungsverstärkung derselben kommen.

1.2.2.2.5.2. Aromatische und heteroaromatische Essigsäurederivate

Indometacin (z.Bsp. Amuno, Indomet-ratiopharm)

Amuno® enthält als Wirkkomponente das Indolessigsäurederivat Indometacin.

Indometacin wird nach oraler Applikation gut resorbiert. Wegen der hohen Plasmaeiweißbindung von ca. 90% erfolgt die Ausscheidung langsam (Frümmer 1972).

Diese hohe Plasmabindung im Zusammenhang mit der - verglichen mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistica - mittleren Halbwertszeit birgt die Gefahr der Kumulation in sich.

Der Wirkmechanismus entspricht mit der Prostaglandinsynthesehemmung über eine negative Beeinflussung der Cyclooxygenase dem vergleichbarer anderer nichtsteroidaler Antiphlogistica. Die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt, das ZNS, die Haut, das blutbildende System, den Elektrolythaushalt und den HNO-Bereich (Frümmer 1977; Mutschler 1981; Kuschinsky und Lüllmann 1984; Küttler 1978).

Schönhöfer und Rücker berichten zwar über eine gute antiphlogistische Wirksamkeit, aber gleichzeitig über mit relativ großer Häufigkeit auftretende Komplikationen (Schönhöfer und Rücker 1979).

Mutschler gibt eine Nebenwirkungsrate von circa 30% an (Mutschler 1981), Kuschinsky von circa 40% (Kuschinsky und Lüllmann 1984) und Giertz gar bis zu 50% (Giertz 1986).

Aufgrund der relativ hohen Nebenwirkungsrate ist Indometacin in der modernen Sportmedizin nur noch Mittel zweiter Wahl.

Im Gegensatz zu den in den oben erwähnten Publikationen beschriebenen hohen Nebenwirkungsraten stehen zwei sportmedizinische Veröffentlichungen älteren Datums (Stucke 1971; Stucke, Brüner, Brzoska und Engelhardt 1972), die keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen bei der Anwendung von Indometacin im Leistungssport angeben.

Lonazolac (z.Bsp. Argun®)

Das nichtsteroidale Antiphlogisticum Lonazolac-Ca²⁺ ist ebenfalls ein Arylessigsäurederivat.

Es wird sowohl nach intravenöser als auch nach peroraler Gabe gut resorbiert.

Nach Verabreichung von ^{14}C markiertem Lonazolac wurden ca. 84% der Gesamtaktivität innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden und davon mehr als 40% über die Nieren. Hinweise auf eine Kumulation bei wiederholter Applikation von Lonazolac gibt es nicht (Ludwig 1986).

Die Wirkungsentfaltung von Lonazolac-Ca erfolgt durch eine Hemmung der Cyclooxygenase. Über die Hemmung des Thromboxans A_2 werden die klassischen Entzündungsmediatoren Histamin, Bradykinin und Serotonin vermindert.

Die gelegentlich beobachteten Nebenwirkungen sind meist leichter Natur und äußern sich hauptsächlich in Magen-Darm-Störungen, ZNS- oder Hauterscheinungen (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

Sie entsprechen damit den üblichen unerwünschten Wirkungen der Säureantiphlogistica.

Tolmetin (z.Bsp. Tolectin)

Tolectin ist das dritte Derivat der Arylsäure, das für die Sportmedizin von Bedeutung ist. Es enthält als chemischen Wirkstoff das Tolmetin-Natrium-Dihydrat.

"Tolmetin wird sehr rasch resorbiert, die maximale Serumkonzentration erscheint schon 1 Stunde nach der Einnahme." (Franchimont, Hauwaert, Mailleux 1979, S.8910)

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit bzw. der hohen Eliminationsgeschwindigkeit wird Tolectin hauptsächlich bei akut entzündlichen Zuständen eingesetzt.

"Nebenwirkungen werden selten oder vorübergehend beobachtet." (Sarchi, Colombo, Carrabba 1979, S.8913)

Sie entsprechen mit gastrointestinalen Irritationen, ZNS-Störungen, Hautreaktionen und seltener Ödembildungen denen der anderen Arylsäurederivate.

1.2.2.6. Propionsäurederivate

Carprofen (z.Bsp. Imadyl®)

Imadyl enthält als Wirkstoff Carprofen, ein trizyklisches Propionsäurederivat. Es wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig absorbiert. Die Ausscheidung von Carprofen erfolgt beim Menschen zu weitgehend im Urin.

Es besteht die Gefahr einer Kumulation sowie einer Wirkungsverstärkung anderer Medikamente (z.B. Cumarin und oraler Antidiabetica) aufgrund einer starken Eiweißbindung (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem herkömmlicher nichtsteroidaler Antiphlogistica wie Acetylsalicylsäure, welche die Aktivität der Prostaglandinsynthetase gewöhnlich irreversibel hemmen, durch die kompetitive Inhibition dieses Enzyms.

"Dieser Unterschied im Wirkmechanismus spielt bei der Verträglichkeit der Antiphlogistica eine entscheidende Rolle" (Boettge 1982, S.868), weil zu einer vollständigen Hemmung der Prostaglandinsynthese ein sehr hoher Plasmaspiegel erforderlich ist.

Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen reicht von allergischen Hauterscheinungen über leichte Störungen des ZNS bis zu Magen-Darm-Blutungen, wie es von anderen Substanzen des gleichen Wirkungstyps bekannt ist.

Ibuprofen (z.Bsp. Imbun[®], ibu-Attrittin[®])

Therapeutisch wirksames Agens ist sowohl bei Imbun als auch bei ibu-Attrittin Ibuprofen. Imbun enthält es in Form von Ibuprofen-Lyseinat, einem Salz aus Ibuprofen und Lysin. Dem chemischen Charakter nach ist Ibuprofen eine Phenylpropionsäure.

Ibuprofen wird bei oraler Gabe sehr rasch resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend auf renalem Wege. Eine Kumulationsgefahr ist aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von 2 Stunden nicht zu befürchten (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

Die analgetische und antiphlogistische Wirkung wird neben der Prostaglandinsynthesehemmung auch über eine Stabilisierung der Lysosomenmembran und die Hemmung von Stimulierung und Migration der Lymphocyten erreicht (Jurna 1986; Kuschinsky und Lüllmann 1984; Schönhöfer und Rücker 1979; Küttler 1978). Die Nebenwirkungen sind Magen-Darm- und ZNS-Störungen sowie Hautreaktionen. Selten sind auch Beeinträchtigungen des Flüssigkeitshaushaltes mit Ödembildung zu beobachten.

Naproxen (Proxen[®])

Naproxen ist ein weiteres Derivat der Arylpropylsäure. Es wird rasch und vollständig resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden bereits nach 1-2 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 14 Stunden, die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. Naproxen weist eine sehr hohe Plasmaproteinbindung auf. Der Wirkmechanismus entspricht wie die Nebenwirkungen denen der obigen Propionsäurederivate. Aufgrund der langen Halbwertszeit - was für die Behandlung chronischer Entzündungen von Vorteil sein kann - besteht die Gefahr der Kumulation. Außerdem ist wegen der hohen Plasmaeiweißbindung von Naproxen eine Verdrängung anderer Medikamente (z.B. Coumarine und orale Antidiabetica) und somit deren Wirkungsverstärkung möglich (Kuschinsky und Lüllmann 1984).

1.2.2.2.7. Anthranilsäurederivate

Mefenaminsäure (z.Bsp. Parkemed[®])

Parkemed enthält die Wirkkomponente Mefenaminsäure. Dies ist eine am Stickstoff aromatisch substituierte Anthranilsäure, die als Weiterentwicklung der klassischen analgetisch wirksamen Anilinderivate aufgefaßt werden kann (Mutschler 1981).

"Außer den allgemein für schwach wirkende Analgetika bereits beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei dieser Substanzgruppe Knochenmarksdepressionen mit Agranulocytosen, Thrombocytope-

nien und Anämien, ferner nephrotoxische Effekte beschrieben. Gegenüber der Acetylsalicylsäure bestehen keine Vorteile." (Mutschler 1981, S.180).

Angesichts des großen Angebots weniger toxischer Substanzen gleich guter Wirkung und deutlich geringerer Nebenwirkungsrate sind Anthranilsäurederivate bei der Betreuung von Leistungssportlern nicht unbedingt empfehlenswert (Schönhöfer und Rücker 1979).

1.2.2.2.8. Benzotriazinderivate

Azapropazon (z.Bsp. Tolyprin®)

Tolyprin enthält als therapeutisches Agens das Azapropazon-Dihydrat.

Mutschler zählt es aus chemischen, pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und klinischen Gründen zu den Benzotriazinen, er weist aber auch darauf hin, daß andere Autoren Azapropazon aufgrund des im Molekül dieser trizyklischen Verbindung enthaltenen Pyrazolidinringes zu den Pyrazolonen rechnen (Mutschler, Jahn und Thiele 1985).

Azapropazon wird nach oraler Verabreichung nahezu vollständig - vorwiegend im Duodenum und im oberen Teil des Dünndarms - resorbiert und zu etwa 90% über die Nieren ausgeschieden.

Es entfaltet seine antiexsudative Wirkungsqualität hauptsächlich durch die Stabilisierung der Lysosomenmembran und über die Inaktivierung lysosomaler Enzyme, die posttraumatisch oder postoperativ eine Schwellung verursachen können (Mutschler, Jahn und Thiele 1985).

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese ist nach Mutschler relativ gering ausgeprägt. "Dadurch unterscheidet sich Azapropazon von den meisten anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika. Dieses unterschiedliche Verhalten ist als wesentlich für die gute gastrointestinale Verträglichkeit von Azapropazon anzusehen." (Mutschler, Jahn und Thiele 1985, S.5).

Auch Kuschinsky konstatiert, daß Azapropazon die Magenschleimhaut wesentlich schwächer irritiert als andere nichtsteroidale Antiphlogistika, "da das Molekül aufgrund seiner Zwitterion-Natur im sauren Magensaft unlöslich ist." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S. 358).

Die Nebenwirkungen gleichen denen anderer nichtsteroidaler Antiphlogistika (ZNS-Störungen, Hautreaktionen, Ödembildung, Magen-Darm-Blutungen), wobei das Risiko von Ulcusbildung bzw. Blutungen im Gastrointestinaltrakt geringer als bei den herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistika ausgeprägt ist.

1.2.2.2.9. Oxicamerivate

Piroxicam (z.Bsp. Felden®)

Felden enthält den Wirkstoff Piroxicam, ein Oxicamerivat.

Die Oxicame sind "newcomer" unter den Antirheumatica.

Nach oraler Gabe wird die maximale Plasmakonzentration in ca. 2 Stunden erreicht (Kuschinsky und Lüllmann 1984; Küttler 1978).

Piroxicam besitzt eine - verglichen mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistica - sehr lange Eliminationshalbwertszeit von über 40 Stunden. Dies kann zur Kumulation führen und das Risiko allergischer Reaktionen erhöhen.

"Piroxicam entfaltet seine antiphlogistische Wirkung wie die anderen nichtsteroidalen Antiphlogistica über eine Prostaglandinsynthesehemmung und Lysosomenmembranstabilisierung, unterscheidet sich aber zum Beispiel von Acetylsalicylsäure durch eine reversible Hemmung der Cyclooxygenase." (Brogden, Heel, Speight and Avery 1984, S.298)

In diesem Punkt ist Piroxicam also mit Carprofen vergleichbar (siehe oben).

Die unerwünschten Nebenwirkungen erklären sich wie bei den übrigen nichtsteroidalen Antiphlogistica durch den Wirkmechanismus. Im einzelnen können gastrointestinale Unverträglichkeiten, ZNS-Störungen, Bildung von Ödemen, Verlängerung der Blutungszeit und selten sogar Blutbildveränderungen auftreten (Kuschinsky und Lüllmann 1984; Mutschler 1981; Küttler 1978).

Kuschinsky sieht "im Vergleich mit den eigentlichen Säure-Antiphlogistica keine Vor- sondern eher Nachteile." (Kuschinsky und Lüllmann 1984, S.356) Dies ist bei einer Anwendung in der Sportmedizin in Betracht zu ziehen.

1.2.2.3. Muskelrelaxantien

Eine weitere Möglichkeit medikamentöser Beeinflussung von Sportverletzungen bzw. der Unterstützung antiinflammatorischer, physikalischer und physiotherapeutischer Bemühungen stellt die zusätzliche Gabe von Muskelrelaxantien dar.

Diese beseitigen für den Heilungsverlauf ungünstige Muskelverkrampfungen und mit ihnen häufig verbundene Schon- bzw. Fehlstellungen in den Gelenken.

Auf Wirkmechanismus und im Handel befindliche Präparate soll im Rahmen dieser Erörterung nicht eingegangen werden.

2. Enzymtherapie

2.1. Theoretische Grundlagen

2.1.1. Allgemeines

Neben den klassischen Therapiemöglichkeiten hat sich bei der Behandlung von Sportverletzungen auch die Anwendung von Enzymen bzw. Enzymgemischen bewährt.

"Enzyme sind in tierischen oder pflanzlichen Zellen gebildete hochmolekulare Eiweißkörper mit genau bekannter chemischer Konstitution. Sie wirken als Biokatalysatoren, das heißt sie beschleunigen Reaktionen, die ohne sie unmeßbar langsam verlaufen würden. Das Enzym wird bei dieser Reaktion nicht verändert. Wie alle Eiweißkörper sind auch Enzyme thermolabil." (Maehder 1982, S.2).

Enzyme sind als primär körpereigene Stoffe atoxisch und können generell bei allen Entzündungen sowohl prophylaktisch als auch zur Langzeit- oder Dauertherapie appliziert werden. Die vorliegende Studie ist der Versuch einer ersten Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten und der Verträglichkeit von Enzympräparaten (hier Wobenzym[®] dünndarmlösliche Dragees, Hersteller Firma Mucos Pharma GmbH & Co Geretsried) in der Sportmedizin.

2.1.2. Resorption

"Die Resorption parenteral verabreichter Enzyme ist seit langem gesichert. Die Resorption der Enzyme aus dem Darmtrakt wurde lange Zeit heftig diskutiert.

Smyth konnte 1962 nach oraler Enzymgabe entsprechende klinische Wirkungen nachweisen. Er erklärte, daß diese Enzymwirkungen auch ohne Resorption, nämlich durch Induktion neuer Enzyme, zustande kommen könnten. Kabacoff gelang 1963 der Nachweis der Resorption von Chymotrypsin nach oraler bzw. rektaler Verabreichung." (Ransberger 1983, S.108)

Seifert zeigte 1979 mit neueren Enzymbestimmungsmethoden, daß - entgegen der bis dahin verbreiteten Lehrmeinung - auch erwachsene Tiere bzw. Menschen großmolekulare Proteine in biologisch aktiver Form resorbieren können. Er verabreichte Ratten, Hunden und Menschen zu diesem Zweck mit ¹³¹Iod markiertes Pferdegamaglobulin auf oralem Weg und konnte einen kontinuierlichen Anstieg der Radioaktivität im Blut nachweisen. Im Agar-Doppeldiffusionstest belegte er, daß ca. 20% der resorbierten Radioaktivität an großmolekulare Proteine (das Pferdegamaglobulin) gebunden waren, was sich durch deutliche Präzipitationslinien mit dem entsprechenden Antiserum zeigte (Seifert 1986).

Steffen et al. untersuchten 1978 die Resorption einer Kombination hydrolytischer Enzyme (Wobenzym[®]).

Das mittels ³H-Acetanhydrid radioaktiv markierte Enzymgemisch wurde an Meerschweinchen peroral verabreicht.

Die Radioaktivität wurde in verschiedenen Organen bestimmt. Dabei zeigte sich, daß "das markierte Enzymgemisch vom Darm

aus resorbiert in Plasma und Harn aufscheint und in deutlich nachweisbarer Menge in verschiedenen Organen, wie Herz, Niere und Leber sowie im Skelettmuskel aufgenommen wird." (Steffen, Menzel und Smolen 1979, S.13)

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Radioaktivität in Organen, Geweben Plasma und Harn nach Steffen et al.

Den Beweis, daß wirklich biologisch aktives Enzym aufgenommen wurde, erbrachte Menzel mittels eines Tests, der die Fähigkeit des resorbierten Enzyms ausnutzt, Benzoylargininäthylester zu Äthanol und Benzoyl-L-Arginin abzubauen. Die Menge des entstehenden Äthylalkohols gibt Auskunft über die Enzymaktivität (Menzel 1986).

2.1.3. Kombination von Enzymen

Die größte therapeutische Bedeutung haben die unspezifischen Hydrolasen erlangt, zu denen proteolytische, lipolytische und glykolytische Enzyme gehören.

Diese Enzyme katalysieren den Abbau von Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten. In der systemischen Therapie ermöglichen es diese Enzyme, "pathogenes Material gezielt in seine Grundbestandteile zu zerlegen. Und zwar mit Enzymkombinationen besser als mit Einzelenzymen, da mit mehreren Enzymen mehrere verschiedene Wirksamkeiten in einem Mischpräparat vereinigt werden können." (Ransberger 1983, S.108)

2.1.4. Chemische Zusammensetzung von Wobenzym[®]

Ein Dragee Wobenzym enthält folgende Kombination tierischer und pflanzlicher Enzyme mit proteolytischer, lipolytischer und glykolytischer Wirkung:

100mg Pankreatin	45mg Bromelain
10mg Lipase	1mg alpha-Chymotrypsin
60mg Papain	24mg Trypsin
10mg Amylase	50mg Rutin

Pankreatin

Pankreatin stellt eine Mischung von mehreren Enzymen aus dem Pankreas dar.

Es enthält neben Endo- und Exopeptidasen (Carboxypeptidase A, Carboxypeptidase B, Trypsin, Chymotrypsin), Pankreaslipase (Isoenzyme A und B) und Pankreasamylase (Ruyssen and Lauwers 1978).

Die therapeutische Wirkung entspricht damit der der im einzelnen enthaltenen Enzymfraktionen (siehe unten).

Lipase

Aus dem Pankreas oder aus Pilzen werden die Lipasen gewonnen. Das pH-Optimum der Pankreaslipase liegt bei 9,0.

"Pankreaslipase katalysiert die Trennung von Fettsäuren von der alpha-Position in Triglyceriden." (Ruyssen and Lauwers 1978, S.202) Sie spalten also Fette zu Fettsäuren, insbesondere die Glycerinester. Im Gegensatz dazu spalten die Esterasen kurzkettige Fettsäureester (Wolf, Ransberger 1970).

"Die Lipase wird von Kalzium, Glutathion und Kaliumcyanid aktiviert, von Chinin, Kupfer, Eisen und Aldehyden inhibiert." (Wolf, Ransberger 1970, S.9) Ihre Bedeutung liegt im Abbau von Fetten aus Membranbruchstücken oder Zelltrümmern.

Papain

Nach Wolf und Ransberger wird Papain aus Blättern und Früchten der Carica papaya gewonnen und hat ein Molekulargewicht von ca. 20500.

Sein pH-Optimum liegt bei 5,0. Die Substratspezifität ist gering, denn gespalten werden viele Proteine und deren Abbauprodukte (Wolf, Ransberger 1970).

Pharmakologische Anwendung findet das Papain hauptsächlich

als Entzündungshemmer und Verdauungshilfe (Ruyssen and Lauwers 1978).

Amylase

Im Pankreas und verschiedenen Pilzen sind die Amylasen vorhanden. Sie spalten Stärke und Glykogen zu Maltose, haben ein Molekulargewicht von 45000 und ein pH-Optimum von 6,9 (Wolf, Ransberger 1970).

Es existieren Endo- und Exoamylasen, wobei Exoamylasen ausschließlich pflanzlichen oder mikrobiologischen Ursprungs sind. Beide Typen sind Metallo-Enzyme, die Kalzium als Teil ihrer Molekularstruktur enthalten (Ruyssen and Lauwers 1978).

Bromelain

"Bromelain ist ein Sammelname für die proteolytischen Enzyme, die man in Stämmen und unreifen Früchten der Bromeliaceen (z.Bsp. Ananas) findet." (Ruyssen and Lauwers 1978, S.107).

Aus dem rohen Preßsaft konnten durch geeignete Anreicherungsverfahren Bromelainrohfraktionen gewonnen werden. Sie enthalten außer den proteolytischen Enzymen auch therapeutisch nicht verwertbare Bestandteile. Methoden zur Reindarstellung erweisen sich als sehr schwer durchführbar (Ruyssen and Lauwers 1978).

Es konnte nachgewiesen werden, daß das Bromelain aus mindestens 5 chemisch untereinander sehr ähnlichen proteolytischen Enzymen zusammengesetzt ist.

Die beiden Hauptkomponenten haben je ein Molekulargewicht von 28000.

Smyth konnte beweisen, daß Bromelain nach oraler Gabe intakt und nicht denaturiert aus dem Darm resorbiert wird. (Smyth, Brennan, Martin 1962)

In der Praxis ist die fibrin-spaltende, ödempräventive und antiinflammatorische Wirkung des Bromelains die wichtigste Eigenschaft dieses proteolytischen Enzymgemisches (Ruyssen and Lauwers 1978).

Chymotrypsin

Chymotrypsin wird durch Trypsin aus inaktiven Vorstufen (Chymotrypsinogen) zum wirksamen Enzym aktiviert. Es konnten verschiedene Spezies isoliert werden, die alle Proteine und Peptide, aber auch Ester und Amide aromatischer Aminosäuren spalten (Wolf, Ransberger 1970).

Das Molekulargewicht beträgt 25000.

"Chymotrypsin wird in der Pharmakologie zur Entzündungshemmung und Unterstützung der Beseitigung von Blutextravasaten und Ergüssen angewendet." (Ruyssen and Lauwers 1978, S.46).

Trypsin

Trypsin ist wie Chymotrypsin ein proteolytisches Enzym. Seine Vorstufe Trypsinogen wird im Pankreas gebildet.

Trypsin hat ein Molekulargewicht von 24000 (Ruyssen and Lauwers 1978).

Es hydrolisiert vorwiegend Säureamid- oder Esterbindungen (Wolf, Ransberger 1970).

Überwiegende therapeutische Anwendung findet Trypsin als Entzündungshemmer und zum Abbauen pathologischer Proteine.

"Wegen der Anwesenheit von Trypsininhibitoren im Serum greift es lebendes Gewebe nicht an." (Ruyssen and Lauwers 1978, S.34/35).

Rutin

Rutin gehört chemisch zur Gruppe der Flavonoide. Es ist ein Phyto-Glykosid mit Vitamincharakter (Vitamin P).

"Vitamin-P-Faktoren bilden mit Proteinen stabile Komplexe, denen in der Pflanze hochwirksame Fermentfunktion zukommt.

Unter Vitamin-P-Wirksamkeit wird also nicht die Aktivität, sondern allgemein ihr Einfluß verstanden, durch den eine erhöhte Kapillarpermeabilität und eine gesteigerte Gefäßbrüchigkeit normalisiert wird." (Esselborn et al. 1959) Dadurch wird eine Ödembildung verhindert.

Der Angriffspunkt der Rutinwirkung liegt "wahrscheinlich in einer Hemmung des Enzyms Hyaluronidase, das durch Abbau der Hyaluronsäure in der interzellulären Kittsubstanz die Permeabilität erhöht." (Esselborn et al. 1959)

2.1.5. Wobenzym in der Sportmedizin

Müller-Hepburn berichtet 1979 über die Erfahrungen und Erfolge mit der Enzymtherapie bei traumatisch bedingten Sportverletzungen. Er verwendet eine kombinierte Behandlung von Wobenzym-Dragees oral und Wobenzym-Salbe lokal.

Er kommt zu dem Ergebnis, daß eine Enzymtherapie den konventionellen Methoden nicht nur hinsichtlich der Verträglichkeit überlegen ist, sondern auch im Vergleich mit der üblichen Behandlung, zum Beispiel mit synthetischen Entzündungshemmern, mehrere Vorteile aufweist. Der Übergang von der Phase der Ruhigstellung zur Phase der aktiven Mobilisierungstherapie ist kürzer.

"Wir erreichen so nicht nur eine schnellere Rückführung des Verunfallten zum Training, sondern bei Amateursportlern auch eine Verkürzung der Arbeitsunfähigkeit." (Müller-Hepburn, 1979, S.1)

M. Kleine und H. Papst untersuchten den Effekt einer oralen Enzymtherapie mit Wobenzym bzw. Placebo hinsichtlich des Abbaus eines künstlich induzierten Hämatoms (2cm³ Unterspritzhämatom) und des Druckschmerzverlaufes. Dabei resultierten eindrucksvolle Ergebnisse (Kleine und Papst 1986), die in Abbildung 8 und 9 aufgezeigt sind.

Jede Sportverletzung stellt eine abakterielle Entzündung dar (Lenhart 1987).

Ein Enzymgemisch hat gegenüber anderer systemischer Medikation wie Glukocorticoiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistica den Vorteil, daß es weder Prostaglandin- und Mukopolysaccharidsynthese hemmt, noch eines der Regulations- und

Funktionssysteme wie blutbildendes System, Hormonsystem und Immunabwehr stört. Daraus ergibt sich seine Magenverträglichkeit und Eignung für die Langzeittherapie.

2.1.6. Wirkmechanismus

Die bei der Zerstörung von Zellmembranen freiwerdenden lysosomalen Enzyme, die einen Entzündungsprozeß verstärken können, werden durch Wobenzym gehemmt (Reinbold und Maehder 1981).

Nach Maehder und Reinbold werden pathologisches Fibrin, überschüssige und pathogene Proteine, Lipo- und Glykoproteine wie toxische Entzündungsprodukte, Ödeme und überflüssige Fettstoffe am Entzündungsherd depolymerisiert. Diese Verdauungswirkung von Wobenzym im Blut und im Gewebe verringert zugleich die Toxinbelastung des Körpers. Somit erfolgt eine Wiederherstellung der Mikrozirkulation, eine Steigerung der Gewebeporosität und damit ein Ausschwemmen der Ödemflüssigkeit. Schwellungen klingen folglich rasch ab und die Schmerzen lassen nach (Reinbold und Maehder 1981).

Bei der Wiederherstellung der Mikrozirkulation spielt sicherlich auch die veränderte Blutrheologie nach Gabe von Wobenzym eine Rolle.

Ernst stellt eine Verringerung der Plasma-, Blut- und Serumviskosität sowie eine Verringerung der Erythrocytenflexibilität und -aggregation fest (Ernst 1986).

Die proteolytische Wirkkomponente verhindert eine überschießende Fibroblastenproliferation, indem sie fibrinöses Exsudat beseitigt.

"Durch die Neutralisierung der biologischen Aktivität des Bradykinins durch das Bromelain wird die Schmerzauslösung mittels einer Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren vermindert. Die Ausschüttung von Superoxidradikalen in den extrazellulären Raum, die durch die Phagozytoseaktivität der Makrophagen infolge einer Leukozytenimmigration hervorgerufen wird und wieder entzündungsintensivierende lysosomale Enzyme und Entzündungsmediatoren freisetzt, wird abgeschwächt, sodaß die körpereigene Superoxiddismutase die restlichen Superoxidradikale wirkungsvoll neutralisieren kann." (Reinbold und Maehder 1981, S.2399/2400)

Tabelle 10 enthält zusammenfassend ein pharmakologisches Konzept für den Einsatz von Wobenzym.

2.2. Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Enzympräparaten

Die Entwicklung der Enzympräparate vollzog sich unter dem Aspekt, eine möglichst nebenwirkungsarme und trotzdem effektive Behandlung der jeweiligen Sportverletzung zu ermöglichen.

Dies erscheint aufgrund der auch bei den modernen nicht-

steroidalen Antiphlogistika vorhandenen und im Wirkmechanismus der Prostaglandinsynthesehemmung begründeten Nebenwirkungen durchaus wünschenswert.

Deren Nebenwirkungen infolge der Hemmung der Arachidonsäurekaskade manifestieren sich bei extensivem Gebrauch hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt, im ZNS, in den Nieren oder den Bronchien auch bei der Anwendung moderner nichtsteroidaler Antiphlogistika mehr oder weniger ausgeprägt.

Es liegen dabei sehr konträre Beurteilungen der unterschiedlichen Präparate durch verschiedene Autoren vor. Als Beispiel sei die Einschätzung der Verträglichkeit der Substanz Indometacin genannt, deren Nebenwirkungsrate von bekannten Autoren zwischen 30% und 50% angegeben wird (Giertz 1986, Kuschinsky und Lüllmann 1984, Mutschler 1981).

Im Gegensatz dazu beschreiben mehrere Veröffentlichungen aus der Sportmedizin keinerlei Nebenwirkungen bei der Gabe von Indometacin (z.B. Stucke, Brüner, Brzoska, Engelhardt 1972; Stucke 1971).

Clyman bezeichnet einen Großteil der einschlägigen Weltliteratur, die sich mit der Bedeutung und dem therapeutischen Wert von nichtsteroidalen Antiphlogistika für die Behandlung von Sportverletzungen beschäftigt, als widersprüchlich, ungenau und wenig instruktiv (Clyman 1986).

Diese Widersprüche erklären sich dadurch, daß gut kontrollierte Doppelblindstudien mit statistisch verlässlichen Ergebnissen im Leistungssport kaum durchführbar sind; zum einen weil sich weder Athleten noch Trainer dafür gewinnen und die Versuchsbedingungen kaum standardisieren lassen, zum anderen wegen der relativ geringen Probandenzahl sowie der unterschiedlichen Verletzungsarten und -schwere.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Therapie mit dem Enzymgemisch Wobenzym[®] beurteilt werden:

- bei posttraumatischem Therapiebeginn

- bei prophylaktischer Anwendung in verschiedener Dosierung.

Zwischen den verschiedenen Behandlungskollektiven I-III bestanden hinsichtlich der durchschnittlichen Behandlungsdauer keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 14). Auch der Zeitraum, der zur Erlangung einer gänzlichen Beschwerdefreiheit benötigt wurde, zeigt zwischen den Kollektiven keine wesentlichen Differenzen (siehe Abbildung 16). In Anbetracht der schweren Verletzungen in Behandlungsgruppe III beweist dies einen positiven Einfluß einer höheren Prophylaxedosis auf Behandlungsdauer und Zeitpunkt bis zum Erreichen der Beschwerdefreiheit. Zusätzlich wurde die Sportfähigkeit bei den Spielern aus Kollektiv III in kürzerer Zeit erreicht, als dies im Verhältnis zu Kollektiv I und II zu erwarten gewesen wäre (siehe Abbildung 15).

Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß eine prophylaktische Gabe höherer Dosierung sowohl in der Lage ist, den Zeitraum bis zur Erzielung der Sportfähigkeit (d.h. den Trainingsausfall) zu verkürzen, als auch die Behandlungsdauer bis zur Be-

schwerdefreiheit im Vergleich zum posttraumatischen Therapiebeginn deutlich zu verkürzen. Die Prophylaxe ist deshalb sicher in einzelnen Leistungssportarten in Betracht zu ziehen.

Die Wirksamkeit von Wobenzym belegen die Daten über die durchschnittliche Behandlungsdauer, den durchschnittlichen Zeitpunkt der Sportfähigkeit und Beschwerdefreiheit, die durchschnittliche Beeinflussung von Hämatom, Schwellung, Schmerz und Funktionseinschränkungen.

Im allgemeinen wurden gute Resultate erzielt, d.h. die Spieler konnten aufgrund der Therapie wesentlich früher wieder in den Trainings- und Wettkampfablauf eingegliedert werden, als dies ohne Enzymgaben zu erwarten gewesen wäre.

Nach einwöchiger Therapiedauer waren die vorhandenen Hämatome und Schwellungen durch die Enzymgabe in 84,7% der Fälle um mindestens 60% ihrer Ausgangsfläche bzw. -wertes geschrumpft. 92,2% der Probanden gaben nach einwöchiger Therapie den Spontanschmerz mit 0-20% des ursprünglichen Wertes an, während der Bewegungsschmerz in 83% der Fälle nach 7 Tagen mit 0-40% des Ausgangswertes eingestuft wurde.

Auch der Druckschmerz bei Palpation war nach einer Therapiewoche wesentlich gebessert. Bei Verletzungen mit ursprünglicher Druckschmerzintensität Grad 1 und 2 war im Durchschnitt kein Druckschmerz mehr, bei ursprünglicher Druckschmerzintensität Grad 3 nur noch leichter Schmerz bei Palpation auslösbar.

Um die Wirksamkeit von Wobenzym im Vergleich zu nichtsteroidalen Antiphlogistika beurteilen zu können, wird auf wenige, hinsichtlich Prüfdesign und Prüfparameter vergleichbare, Studien zurückgegriffen. Dabei entsteht die Problematik eines Vergleichs unterschiedlicher Kollektive. Deshalb soll bei dieser Gegenüberstellung nur auf die Parameter "durchschnittlicher Zeitbedarf zur Wiedererlangung der Sportfähigkeit bzw. Beschwerdefreiheit" zurückgegriffen werden. Da die zitierten Studien ebenfalls im Leistungssportbereich durchgeführt worden sind, darf angenommen werden, daß alle Athleten bestrebt waren, möglichst bald nach einer Verletzung wieder das Training aufzunehmen. Deshalb ist ein Vergleich durchaus zulässig.

Muckle führte eine Doppelblindstudie mit 22 Footballprofis durch, die er nach einer Verletzung entweder mit Aspirin oder Ibuprofen behandelte. Er gibt den Zeitraum, bis nach einer Verletzung wieder mit dem Training begonnen werden konnte, bei der Aspirintherapie mit durchschnittlich 6,63 Tagen und bei der Ibuprofentherapie mit 3,80 Tagen an (Muckle D.S., 1975). (siehe Tabelle II)

Der mit der Ibuprofentherapie erzielte Durchschnittswert ist also ein wesentlich besseres Ergebnis als mit der Aspirintherapie zu erreichen war und entspricht ziemlich genau dem in unserer Untersuchung mit Wobenzym erzielten Resultat von durchschnittlich 3,75 Tagen bis zur Erlangung der Sportfähigkeit.

Völlige Beschwerdefreiheit beschreibt Muckle unter Aspirin nach 9,53 Tagen und nach Ibuprofen nach 6,20 Tagen (Muckle, 1975). (siehe Tabelle 12)

Hier läßt sich der mit Wobenzym erreichte Durchschnittswert von 7,42 Tagen ebenfalls durchaus mit der Ibuprofentherapie bei Muckle vergleichen. Auch Edwards et al. konnten 1984 mit den Substanzen Piroxicam und Indometacin keine besseren Resultate erzielen (siehe Tabelle 13).

Insgesamt läßt sich im Rahmen dieser Untersuchung eine gute analgetische und antiphlogistische Wirkung von Wobenzym[®] feststellen, die durchaus der Wirksamkeit moderner nichtsteroidaler Antiphlogistika gleichgesetzt werden kann.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt unserer Studie ist die Verträglichkeit einer Enzymtherapie, da in diesem Punkt auch die in jüngerer Vergangenheit entwickelten nichtsteroidalen Antiphlogistika bei weitem nicht befriedigen können.

Heynen vergleicht die Substanzen Indometacin, Naproxen und Piroxicam bei Patienten mit AMS (acute musculoskeletal disorders) hinsichtlich ihrer Tolerierung durch die Patienten. Er gibt die Nebenwirkungsrate von Indometacin mit 37,5%, von Naproxen mit 22,1% und von Diclofenac mit 18,0% an (Heynen 1987). Dies ist in Tabelle 14 festgehalten.

Abele, Bruckschen und Henze kommen in einer Feldstudie mit Lonazolac - Ca auf eine Nebenwirkungsrate von 12,6% (Abele, Bruckschen, Henze, 1981).

Auch andere Autoren beschreiben in ihren Veröffentlichungen über die Verträglichkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika in der Sportmedizin eine Nebenwirkungshäufigkeit zwischen 15% und 20% (Köchermann und Holtfreter 1987, Broll und Tausch 1982, Günther, Egg und Herold 1979, Calabrese und Rooney 1984).

Im vorliegenden Versuch wurde das Prüfpräparat Wobenzym von den Probanden in 86,9% und vom Prüfarzt in 92,9% der Fälle als gut verträglich beurteilt.

Zur Diskrepanz zwischen Probanden- und Arzturteil ist anzumerken, daß einige wenige Spieler offensichtlich nicht mit der Medikation zusammenhängende Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens (z.B. bei 3 Sportlern gleichzeitige Erkältung, grippaler Infekt) auf diese zurückführten oder ganz einfach schwächere Leistungen mit der Einnahme des Prüfpräparates zu entschuldigen versuchten.

Bei 10 Spielern (=10% der Probanden) traten leichte Nebenwirkungen auf, die wahrscheinlich auf das Prüfpräparat zurückzuführen waren und hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt betrafen. Dabei wurde die Verträglichkeit bereits bei den geringsten Anzeichen einer Unverträglichkeitsreaktion mit "mäßig" bewertet.

Ein Therapieabbruch im Zusammenhang mit der Medikation war in keinem Fall nötig.

Die Verträglichkeit des Enzympräparates Wobenzym[®] kann im allgemeinen als gut, die Natur der in seltenen Fällen aufgetretenen Nebenwirkungen als harmlos bezeichnet werden.

Eine direkte Beziehung zwischen der Häufigkeit aufgetretener Nebenwirkungen und einer höheren Prophylaxedosis läßt sich bei den beurteilbaren 10 "events" nicht erkennen.

Bei einem Sportler, der im Verlauf der Studie jedem der drei Behandlungskollektive angehörte, trat bei jedem dieser Medikationszyklen die gleiche unerwünschte Wirkung (weicher Stuhl) auf.

Drei der restlichen fünf Spieler mit unerwünschten Nebeneffekten aus Behandlungsgruppe I gehörten im späteren Verlauf der Untersuchung auch dem Kollektiv II an. Keiner dieser Athleten zeigte dabei erneut eine Symptomatik.

In zwei Fällen kam es erst in Kollektiv II zur Manifestation einer Nebenwirkung (Magenverstimmung und Bauchschmerzen), nachdem bereits ein Behandlungszyklus in Kollektiv I ohne Beeinträchtigungen überstanden worden war.

Beide Spieler erschienen jedoch nicht in Kollektiv III, sodaß es in diesen beiden Fällen nicht möglich ist, einen Schluß auf die Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen zu ziehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Enzymtherapie von Sportverletzungen sowohl unter dem Aspekt ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit eine interessante Alternative zur herkömmlichen Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika darstellt. Sie bedeutet durchaus einen Fortschritt in der Suche nach einer möglichst nebenwirkungsarmen Behandlung von Leistungssportlern, um diese rasch und problemlos wieder in den Trainings- und Wettkampfzyklus einzuschleusen.

Es muß jedoch erwähnt werden, daß fast alle Spieler über die hohe Tablettenzahl pro Einzelgabe klagten.

Die erforderliche Dosis läßt sich im Augenblick jedoch aufgrund der durch das große Volumen von Enzymen beschränkten Substanzmenge pro Dragee nur über die Gabe hoher Tablettenmengen erreichen (Kleine und Papst 1988).

Diese große Medikationsmenge birgt natürlich ein Problem hinsichtlich der Compliance.

Calabrese und Rooney führen aus, daß "junge Athleten im allgemeinen gesundheitsorientiert, nicht an Medikamente gewöhnt und oft in ihrer persönlichen Einstellung gegen eine solche Medikation sind" (Calabrese und Rooney 1986, S.96).

Sie halten Behandlungsprogramme mit geringeren Dosierungen (hinsichtlich ihrer Compliance) theoretisch für effizienter, da mit erhöhter Dosierung eine verminderte Compliance einhergeht (Calabrese und Rooney 1986).

Das Problem der Compliance wird jedoch wohl jeder Studie anhaften, die mit einem Sportlerkollektiv arbeitet.

V. Zusammenfassung

Die meisten Verletzungen im Eishockey betreffen die Weichteile, die Verletzungshäufigkeit ist von der Schutzausrüstung und der Technik des Spielers abhängig.

Bei jeder Sportverletzung kommt es zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion. Der Körper reagiert immer mit einer gleichförmigen Antwort auf einen entzündlichen Reiz. Es ändern sich die Perfusions- und Permeabilitätsverhältnisse im geschädigten Gewebe, Mediatorsubstanzen werden freigesetzt und Leukocyten wandern in den entzündeten Bezirk ein, um die schädigende Noxe mittels Phagozytose und immunologischer Vorgänge zu bekämpfen und zu zerstören.

Die Behandlungsmöglichkeiten einer Sportverletzung sind vielfältig. Sie reichen von physikalischen Methoden über die lokale transcutane Therapie bis zu den systemischen medikamentösen Therapieformen.

Die weiteste Verbreitung haben hier die nichtsteroidalen Antiphlogistika gefunden, die zwar eine gute analgetische und antiphlogistische Potenz besitzen, aber gleichzeitig eine relativ hohe Nebenwirkungsrate aufweisen. Diese liegt im Wirkmechanismus, der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese, begründet und betrifft meist den Gastrointestinaltrakt, das ZNS oder die Nieren.

Einer Corticoidtherapie sollten in der Sportmedizin nur hartnäckige, anders therapieresistente Verletzungsfälle vorbehalten bleiben.

Eine Alternative zur herkömmlichen systemischen medikamentösen Therapie stellt die Behandlung mit Enzymen oder Enzymgemischen wie Wobenzym® dar.

Pathologisches Fibrin, überschüssige Proteine, toxische Entzündungsprodukte und Ödeme werden depolymerisiert und die Mikrozirkulation wieder hergestellt.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Enzymgemisches Wobenzym® sollte in der vorliegenden Studie bei posttraumatischer bzw. prophylaktischer Gabe unterschiedlicher Dosierung untersucht werden.

Dabei ergab sich im allgemeinen eine gute Wirksamkeit, die Prüfparameter Hämatomfläche, Schwellungsausmaß, Ausprägung von Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerz sowie von Funktionseinschränkungen wurden durch die Medikation im Verlauf der Prüfung rasch beseitigt oder wesentlich gebessert.

Durch die prophylaktische Gabe unterschiedlich hoher Dosen ließ sich die Sportfähigkeit signifikant schneller wieder erreichen als ohne Prophylaxe.

Auch die völlige Beschwerdefreiheit wurde - berücksichtigt man die im Vergleich zu Kollektiv I oder II schwereren Verletzungen in Behandlungsgruppe III - mit Prophylaxe schneller wiedererlangt als ohne.

Nebenwirkungen traten in seltenen Fällen auf; sie betrafen durchwegs den Gastrointestinaltrakt, waren ausschließlich harmloser Natur und führten in keinem Fall zu einem Behandlungsabbruch.

Eine direkte Beziehung zwischen höherer Dosis durch prophylaktische Anwendung und Nebenwirkungshäufigkeit bzw. -schwere konnte nicht festgestellt werden.

Die Behandlung von Sportverletzungen mit Wobenzym® ist somit eine Alternative zur herkömmlichen medikamentösen Therapie

mit nichtsteroidalen Antiphlogistika sowohl hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Verträglichkeit. Sie muß jedoch noch ausführlicher hinsichtlich ihres Wirkmechanismus untersucht werden.

VI. Literaturverzeichnis

- 01 Abele I, Bruckschen E G, Henze F (1981)
Ergebnisse einer Feldstudie mit Lonazolac-Ca,
einem neuen nicht-steroidalem Antiphlogistikum/Antirheu-
matikum
Therapiewoche 31:5895
- 02 Biener K, Fasler S (1978)
Sportunfälle
Huber, Bern, S 257
- 03 Boettge K (1982)
Antientzündlicher Wirkmechanismus- Analgesie - Verträglichkeit
Diagnostik 15:868
- 04 Brodgen R N, Heel R C, Speight T M, Avery G S (1984)
Piroxicam: A Reappraisal of its Pharmacology and
Therapeutic Efficacy
Drugs 28:292
- 05 Bröll H, Tausch G (1982)
Langzeitstudie mit Lonazolac-Ca bei aktivierter
Arthrose und chronischer Polyarthritits
MMW 124:737
- 06 Bull Ch (1979)
Hockey injuries
In: Schneider R, Kennedy J, Plant M (eds)
Sports injuries: Mechanisms, Prevention and Treatment
Williams & Wilkins, Baltimore, p 90
- 07 Calabrese L, Rooney T W (1986)
The Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Sports
Physician And Sportsmedicine 14:89
- 08 Carillo A R (1972)
Klinische Untersuchung eines enzymatischen
Entzündungshemmers in der Unfallchirurgie
Ärztl. Prax. 24:2307
- 09 Clyman B (1986)
Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
in Sports Medicine
Sports Med. 3:242
- 10 Colson J, Armour W (1979)
Sports Injuries and their Treatment
Stanley Paul & Co Ltd, London, p 24

- 11 Diebschlag W (1986)
Diclofenac bei stumpf-traumatischen
Sprunggelenkschwellungen
Fortschr. Med. 21:437
- 12 Edwards V, Wilson A, Harwood H F, Manning S, Brabbin W,
Walker J, Jones D, Thomas D, Rimmer R, Berry W, Crane J
(1984)
A Multicentre Comparison of Piroxicam and Indometacin
in Acute Soft Tissue Sports Injuries
Int. Med. Res. 12:46
- 13 Engel J M , Ströbel G (1985)
Rheumatherapie Teil II
Edition Medizin VCH, Weinheim, S 245
- 14 Ernst E (1987)
Hämorrheologische Effekte bei oraler Wobenzymgabe
Systemische Enzymtherapie: Aktueller Stand und Fortschritte
Informed Internationale Kongreßberichterstattung
Informed Verlag, S 59
- 15 Esselborn W, Henning M, Nübling W,
Rosie R H, Strohecker R, Wachtel U (1959)
Vitamine in der ärztlichen Praxis
Merck AG, Darmstadt, S 126
- 16 Franchimont P, Hauwaert Ch, Mailleux E (1979)
Pharmakokinetik von Tolectin (Tolmetin) im Serum
und in der Synovialflüssigkeit
Therapiewoche 29:8910
- 17 Frimmer M (1979)
Entzündung und Antiphlogistika
In: Pharmakologie und Toxikologie
Schattauer, Stuttgart, New York, S 203
- 18 Gedigk P, Helpap B (1984)
Entzündung
In: Eder M, Gedigk P (Hrsg)
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen
Anatomie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 114
- 19 Gelehrter G (1968)
Verletzungen beim Wintersport
Enke, Stuttgart, S126
- 20 Giertz, H (1986)
Mediatoren der Entzündung und Allergie
In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg)
Pharmakologie und Toxikologie
BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, S 176

- 21 Günther R, Egg D, Herold M (1979)
Efficiency and safety of Piroxicam and Indometacin
in the treatment of musculoskeletal disorders
Rheumatologie 38:330
- 22 Hayes D (1976)
An Injury Profile for Hockey
In: Landry F, Orban W (eds)
Ice Hockey: Research, Development and New Concept
Symposia Specialita Inc, Miami, p 89
- 23 Hess H (1980)
Therapie akuter Sportverletzungen mit dem
oralen Antirheumatikum Piroxicam
Med. Welt 31:407
- 24 Heynen G (1987)
Toleration and Safety of Piroxicam
Eur Rheumatol Inflamm 8:86
- 25 Jurna I (1986)
Analgetika, Schmerzbekämpfung
In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg)
Pharmakologie und Toxikologie
BI Wissenschaftsverlag, Mannheim S 522
- 26 Kaiser H (1987)
Cortisonderivate in Klinik und Praxis
Thieme, Stuttgart, New York, S 31
- 27 Kleine W, Papst H (1987)
Wirkung oraler Enzymgaben bei experimentell
erzeugten Hämatomen
In: Med. Enzym-Forschungsgesellschaft (Hrsg)
Systemische Enzymtherapie:
Aktueller Stand und Fortschritte
Informed Internationale Kongreßberichterstattung
Informed Verlag, S 37
- 28 Kleine W, Papst H (1988)
Die Wirkung einer oralen Enzymtherapie auf experimentell
erzeugte Hämatome
Forum des praktischen und Allgemeinarztes 27:42
- 29 Kolb M (1982)
Eishockey
In: Pförringer W, Rosemeyer B, Bär H (Hrsg)
Sporttraumatologie: Sportartentypische Schäden und Ver-
letzungen
Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, S 302
- 30 Kuschinsky G, Lüllmann H (1984)
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Thieme, Stuttgart, New York, S 234

- 31 Küttler Th (1978)
Spezielle Pharmakologie
Jungjohann, Neckarsulm, S 92
- 32 Köchermann D, Holtfreter K (1987)
Posttraumatische orthopädische Behandlung
ZFA 63:156
- 33 Lehnhart P (1987)
Pathophysiologie von Sportverletzungen
Sportmedizin Workshop am 13./14. Nov 1987
Verletzungen im Sport
Bagatelle oder Problem für Millionen?
Aus der Praxis - für die Praxis, München
- 34 Ludwig G (1986)
Zur Pharmakokinetik von Lonazolac-Ca
Byk Gulden - Forschungslaboratorien Konstanz
- 35 Löffler G, Petrides P, Weiss L, Harper H S (1979)
Physiologische Chemie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 487
- 36 Maehder K (1982)
Enzymtherapie in Theorie und Praxis
Gesundheitspolitische Umschau 33:2
- 37 Manger H (1986)
Bewährtes Antirheumatikum auch topisch erfolgreich
Praxiskurier 12:2
- 38 Medler H (1980)
Therapie von sportbedingten Weichteil-
und Gelenkverletzungen mit Felden®
Therapiewoche 30:7826
- 39 Menzel J (1987)
Resorption von Wobenzym und Abbau von Immunkomplexen
In: Med. Enzym-Forschungsgesellschaft (Hrsg) .
Systemische Enzymtherapie:
Aktueller Stand und Fortschritte
Informed Internationale Kongreßberichterstattung
Informed Verlag, S 59
- 40 Muckle D S (1977)
Anti-Inflammatory Agents in Sports Injuries
Current Therapeutics 3:51
- 41 Muckle D S (1975)
Ibuprofen ("Brufen") In Soft-Tissue Injuries
Curr Med Res Opin 3:488
- 42 Mutschler E (1981)
Arzneimittelwirkungen
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S 173

- 43 Mutschler E, Jahn U, Thiele K (1985)
Stellung des Azapropazons in Bezug
auf die Kategorien nichtsteroidaler Antirheumatika
Rheumaforum 2:3
- 44 Müller-Hepburn W (1979)
Anwendung von Enzymen in der Sportmedizin
Forum des praktischen Arztes 18
- 45 Peterson L, Renström P (1987)
Verletzungen im Sport
Handbuch der Sportverletzungen und Sportschäden
für Sportler, Übungsleiter und Ärzte
Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 42
- 46 Plsek J (1970)
Chirurgisches Vademecum des Sportarztes
In: Haller H (Hrsg)
Banaschewski, Gräfelting, S 48
- 47 Pongratz D (1981)
Glukocorticoidinduzierte Myopathien
Deutsches Ärzteblatt 78:1458
- 48 Ransberger K (1983)
Wissenschaftliche Grundlagen der Enzymtherapie
Erfahrungsheilkunde 3:107
- 49 Reinbold H, Maehder K (1981)
Die biologische Alternative in der Therapie entzündlich-
rheumatischer Erkrankungen
ZFA 57:2387
- 50 Ruysen R, Lauwers A (1978)
Pharmaceutical Enzymes
Properties and Assay Methods
Story-Scientia Scientific Publishing Company, Gent, p 33
- 51 Sandor R (1983)
Posttraumatische Knieaffektionen
Behandlung mit Carprofen beziehungsweise
Diclofenac-Na:
Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung
Der informierte Arzt 4:2
- 52 Sarchi C, Colombo B, Carrabba M (1979)
Pharmakologische Wirkung und Verträglichkeit
von Tolectin (Tolmetin)-Suppositorien
Therapiewoche 29:8913
- 53 Schlemmer H (1982)
Stützverbände und transkutane Therapie
bei Sportverletzungen
In: Jäger M, Keyl W, Wirth C (Hrsg)
Sportverletzungen in der Praxis:
Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung
Thieme, Stuttgart, New York, S 82

- 54 Schneider H (1986)
Schmerzfrei durch lokale Diclofenac-Therapie
Arztl. Prax. 38:1469
- 55 Schnizer W (1982)
Kryotherapie von Sportverletzungen
In: Jäger M, Keyl W, Wirth C (Hrsg)
Sportverletzungen in der Praxis
Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung
Thieme, Stuttgart, New York, S 82
- 56 Schubert G, Bethke B (1981)
Lehrbuch der Pathologie und Antwortkatalog zum GK 2
de Gruyter, Berlin, S 255
- 57 Schönhöfer P S, Rücker W (1979)
Wirkungsweise nicht-steroidaler Antirheumatika
Therapiewoche 29:3954
- 58 Sedgwick A D, Willoughby D A (1985)
Initiation of the inflammatory response
and its prevention
In: Bonta I, Bray M, Parnham M (eds)
The pharmacology of inflammation
Handbook of inflammation
Elsevier, Amsterdam, p 27
- 59 Seifert J (1987)
Resorption von Makromolekülen und Elimination
von Immunkomplexen durch orale Enzympräparate
In: Med. Enzym-Forschungsgesellschaft (Hrsg)
Systemische Enzymtherapie:
Aktueller Stand und Fortschritte
Informed Internationale Kongreßberichterstattung
Informed Verlag, S 11
- 60 Smyth R D, Brennan R, Martin G J (1962)
Systemic Biochemical Changes Following the Oral
Administration of a Proteolytic Enzyme, Bromelain
Arch.Int.Pharmacodyn. 136:3
- 61 Steffen C, Menzel J, Smolen J (1979)
Untersuchungen über intestinale Resorption
mit ³H-markiertem Enzymgemisch (Wobenzym)
Acta Med Austriaca 6:13
- 62 Stucke K (1971)
Indometacin bei Sportverletzungen
Drug Research 21:1846
- 63 Stucke K, Brüner M, Brzoska U, Engelhardt G (1972)
Indometacin bei Sportverletzungen und Überlastungsschäden
MMW 114:2147
- 64 Täger K H (1985)
Piroxicam-Therapie auch bei Bursitis und Tendinitis
Arztl. Prax. 37:385

- 65 Weiss Ch (1980)
Funktionen des Blutes
In: Schmidt R F, Thews G (Hrsg)
Physiologie des Menschen
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 362
- 66 Williams T J (1985)
Vascular responses and their suppression:
vasodilatation and edema
In: Bonta J, Bray M, Parnham M (eds)
The pharmacology of inflammation
Handbook of inflammation
Elsevier, Amsterdam, p 49
- 67 Wolf M, Ransberger K (1970)
Enzymtherapie
Maudrich, Wien, S 1
- 68 Zollinger H U (1981)
Pathologische Anatomie
Thieme, Stuttgart New York, S 230 ✓
- 69 Zysno E A, Mucha Ch (1982)
Elektrotherapie bei Sportverletzungen
In: Jäger M, Keyl W, Wirth C (Hrsg)
Sportverletzungen in der Praxis:
Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung
Thieme, Stuttgart, New York, S 73

VII. Tabellen

VIII. Abbildungen

IX. Anhang

X. Lebenslauf

VII. Tabellen

Tabelle1: Distribution of Injuries Relative to Cause

Cause	Level		
	Minor Hockey(%)	University(%)	Professional(%)
Stick	41,0	29,11	No data
Puck	11,0	15,19	available
Skate	3,0	3,48	
Body contact	15,0	38,23	
Environment, (ice, boards, goal posts, etc.)	30,0	13,92	

(aus: Hayes,D.: An Injury Profile for Hockey, S.92)

Tabelle2: Distribution of Injuries by Playing Position

Position	Percent of Total		
	Minor Hockey(%)	University(%)	Professional(%)
Forwards	33,18	50,39	50,19
Defense- men	32,19	31,58	36,19
Goal- tenders	4,61	7,43	7,61

(aus: Hayes,D.:An Injury Profile for Hockey, S.92)

Tabelle3: Verletzungslokalisation beim Eishockey

Region	Hayes 1976	Handzo, Novosad u. Krivosud 1954-1959	Mathe' 1948- -1951	Johansen 1946-1948
Kopf u. Gesicht	33%	21,5%	47,3%	59%
Hals u. Schulter	10%	0,9%	15,4%	10%
Arm u. Hand	21%	21,5%	8,4%	18%
Rumpf	8%	9,1%	9,7%	2%
Hüfte u. untere Extremität	28%	43,0%	34,3%	11%

(Tabelle modifiziert nach:

Hayes, O.: An Injury Profile for Hockey, S. 93
Gelehrter, G.: Verletzungen beim Wintersport,
S. 128)

Tabelle4: Verletzungsarten beim Eishockey

Verletzungsart	Hayes 1976	Handzo 1954-	Johansen 1946-1948	Knoflach 1929-1932
Prellungen	29%	47,3%	27,3%	14,8%
Hautläsionen	27%	17,0%	49,2%	23,7%
Distorsionen	20%	0,9%	2,3%	1,0%
Zerrungen	15%	20,0%	5,3%	23,7%
Frakturen	5%	5,4%	14,4%	10,6%
Andere	4%	6,6%	1,5%	16,9%

(Tabelle modifiziert nach:

Hayes, D.: An Injury Profile for Hockey, S.93
 Gelehrter, G.: Verletzungen beim Wintersport,
 S. 128)

Tabella5: Bisher nachgewiesene Wirkungen von O_2 -Radikalen bzw. deren Folgeprodukten, die bei entzündlichen Prozessen eine Bedeutung haben können

A Subzelluläre Strukturen:

- 1) Depolymerisation von Collagen, Proteoglykanen und Hyaluronsäure
- 2) Zersetzung von Lipiden
- 3) Denaturierung von Enzymen
- 4) Inaktivierung von Serinprotease-Inhibitoren (α_1 -Antitrypsin)
- 5) Bildung leukotaktischer Faktoren durch Interaktion mit Metaboliten der Arachidonsäure

B Zelluläre Strukturen:

- 1) (Selbst-)Zerstörung von Leukocyten
- 2) Erhöhung der Gefäßpermeabilität
- 3) Lyse von Erythrocyten durch Schädigung von Membranlipiden

(aus: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle
Pharmakologie und Toxikologie,
S.207)

Tabelle 6: Relative Wirkungsstärke der Glucocorticoide

Verbindung	Relative anti-phlogistische Wirkung	Relative natriumretinierende Wirkung
Hydrocortison (Cortisol)	1	1
Prednisolon und Prednison	4	0,8
Cortison	0,8	0,3
Triamcinolon	5	0
Betamethason	25	0
Dexamethason	25	0

(aus : Kuschinsky, G., Lüllmann, H.

Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie und
Toxikologie, S.336)

Tabelle 7: Prostaglandinabhängige Wirkungen der nichtsteroidalen Antirheumatika

-
- Auf den Entzündungsprozeß:
entzündungshemmend
analgetisch
antipyretisch
 - Auf den Magen-Darm-Trakt:
Beeinflussung der Sekretion von Magensaft und Schleim
Motilitätsstörungen
Magenschmerzen, Blutungen, evtl. Ulzera, Diarrhöen
 - Auf die Nierenfunktion:
Natrium-Retention, evtl. Oligurie
Ödeme
 - Hypertonie
 - "Aspirin-Asthma"
 - Kreuzreaktion zwischen Salizylaten und anderen Antirheumatika, insbesondere der Profen-Gruppe

Andere Begleitwirkungen (substanz-, strukturspezifisch)

Zentrale Wirkungen: Schwindel, Kopfschmerz (evtl. PG-abhängig)
Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens
Psychische Alterationen
Hautreaktionen (Exantheme)
Blutbildveränderungen!

Tabelle 3: Wirkmechanismusbedingte unerwünschte Wirkungen
(PG-Synthesehemmung)

Gastrointestinal:	Magenbeschwerden, -blutungen, -ulzera Diarrhöen
Renal:	Na ⁺ -Retention, Ödeme (Hypertonie/ Herzinsuffizienz), Oligurie (Hämat- urie/Nierenschäden, Papillennekrosen)
Zentral:	Kopfschmerz, Schwindel (Gehör-/Seh- störungen)
Glatte Muskulatur:	
Bronchien:	"Aspirinasthma"
Uterus:	Kontraktionshemmung
Gerinnungssystem:	Gerinnungsstörungen durch Thrombo- cytenaggregationshemmung
Schwangerschaft:	Pulmonale Hypertonie (vorzeitiger Ver- schluß des Ductus arteriosus)

(aus: Schönhofer, P.S., Rücker W. Wirkungsweise nicht-
steroidaler Antirheum-
atika
Therapiewoche 29, S. 3353, 1979)

Tabelle 9: Schematischer Überblick über die Substanzklassen
nichtsteroidaler Antirheumatika

Teil I Karbonsäuren

Salizyl- säurederi- vate	Essigsäurederivate Phenyl-	Aromatisch hetero- aromatisch	Propionsäure- derivate	Anthranilsäure- derivate
Azetyl- salizyl- säure	Aclofenac	Acemetazin	Alinoprofen	Antrafenin
Benorylat	Amfenac	Clidanac	Carprofen	Enfenaminsäure
Diflunisal	Benzofenac	Clometacin	Cicloprofen	Etofenamat
Fendosal	Diclofenac	Etodolac	Enprofen	Floctafenin
Fosfosal	Fenclofenac	Fenclorac	Fenoprofen	Flufenaminsäure
Flufenisal	Furofenac	Fenclozin- säure	Flurbiprofen	Glafenin
Guacetisal	Ibufenac	Fentiazac	Furaprofen	Meclofenaminsäure
Salizyl- amid		Glukaneta- zin	Hoxaprofen	Mefenaminsäure
Salizyl- säure		Indometazin	Ibuprofen	Nicafenin
Triflusal		Isofezolac	Ibuprofen	Nifluminsäure
		Isoxepac	Ibuprofen	Talniflumet
		Lonazolac	Ibuprofen	Terofenamat
		Metiazin- säure	Ibuprofen	Tolfenaminsäure
		Oxepinac	Ibuprofen	
		Oxametazin	Ibuprofen	
		Prodolin- säure	Ibuprofen	
		Proglumeta- cin	Ibuprofen	
		Sulindac	Ibuprofen	
		Tiopinac	Ibuprofen	
		Tolmetin	Ibuprofen	
		Tropesin	Ibuprofen	
		Zidometacin	Ibuprofen	

*eingeschränkte Zulassung/nicht mehr im Handel

(aus: Engel, J.M., Ströbel, G. Rheumatherapie Teil II
S.251)

Tabelle 10: Pharmakologisches Konzept für den Einsatz von Hohenzym

Pharmakologischer Effekt:	Wirkmechanismus:
Entzündungshemmung	-Abbau toxischer Stoffwechsel- und Entzündungsprodukte durch forcierte Proteolyse -Elimination entzündungsfördernder Immunkomplexe
Antiödematöse Wirkung	-Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit durch Abdichtung der Gefäße und Herabsetzung der Viskosität des Blutes -Verbesserung der Mikrozirkulation und Wiederherstellung der Homöostase durch Entfernung und Abtransport fibrinöser sowie eiweißhaltiger Exsudate -Erhalten der Kontinuität des humoralen Austausches zwischen entzündetem und entzündlich verändertem Gewebe
Fibrinolyse	-lokale Aktivierung der Fibrinolyse, Depolymerisation des Fibrinnetzes sowie Auflösung der durch Mikrothromben verursachten Blockade zu- und abführender Blutgefäße, Öffnung physiologischer Drainagekanäle -Veränderung der Qualität des Fibrinnetzes
Analgesie	-Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit führt zur Schmerzlinderung durch Behebung des Sauerstoffmangels, Abnahme erhöhter Gewebsspannung, Abtransport schmerzauslösender Entzündungsprodukte

(aus: Systemische Enzymtherapie: Aktueller Stand und Fortschritte Arbeitstagung München, Nov. 1986 Internationale Kongressbericht-erstattung S.9)

Tabella11: Mean number of days to start of training

Injury	Drug	No. patients	Days to training	Probability
Sprain	Aspirin	5	6.60 $\pm$ 1.29	0.02>p>0.01
	Ibuprofen	12	3.25 $\pm$ 0.55	
Trauma	Aspirin	25	6.64 $\pm$ 0.90	0.02)p>0.01
	Ibuprofen	18	4.17 $\pm$ 0.58	
All patients	Aspirin	30	6.63 $\pm$ 0.69	p<0.001
	Ibuprofen	30	3.80 $\pm$ 0.42	

(aus : Muckle D.S. Ibuprofen ("Brufen") in soft-tissue injuries
Current Medical Research and Opinion
Vol.3, No.8, 1975
S.491)

Tabella12: Mean number of days to match fitness

Injury	Drug	No. patients	Days to match fitness	Probability
Sprain	Aspirin	5	9.20 $\pm$ 1.39	0.1)p>0.05
	Ibuprofen	12	5.33 $\pm$ 1.12	
Trauma	Aspirin	25	9.60 $\pm$ 1.04	0.1)p>0.05
	Ibuprofen	18	6.79 $\pm$ 1.03	
All patients	Aspirin	30	9.53 $\pm$ 0.89	0.01)p>0.001
	Ibuprofen	30	6.29 $\pm$ 0.79	

(aus : Muckle D.S. Ibuprofen ("Brufen") in soft-tissue injuries
Current Medical Research and Opinion
Vol.3, No.8, 1975
S.491)

Tabelle13: Time to resume full activity

	Time to resume full activity (days)			
	7	8-14	14	Unknown
Piroxicam	25	12	8	6
Indometacin	27	14	3	8

(aus: Edwards V. et al.

A Multicentre Comparison of
Piroxicam and Indometacin in
Acute Soft Tissue Sports Injuries
Int. Med. Res.(1984) 12,46)

Tabelle14: Summary of comparative toleration data in patients with acute musculoskeletal disorders (AMS).

	Indometacin	Naproxen
Starting daily dose	150 mg	1.000 mg
Total N	424 (428)	391 (371)
Total exposure (patient weeks)	500 (500)	450 (450)
Percentage of patients with		
SE	22.4 (11.2)*	19.4 (10.2)*
GI SE	15.7 (7.5)*	15.1 (6.7)*
CNS SE	7.1 (2.3)	4.3 (2.4)
Skin SE	0.5 (0.5)	1.0 (0.8)
Oedema	0 (0.5)	0 (0.3)
Percentage of discontinuation		
because of SE	7.8 (4.0)*	4.9 (2.2)**
because of GI SE	5.2 (2.8)	3.1 (0.9)**

* Indicates a statistically significant difference in percentages between the comparative drug and piroxicam ($p < 0.05$)

** Indicates a statistically significant difference in percentages between the comparative drug and piroxicam ($p < 0.01$)

(aus: Heynen G.

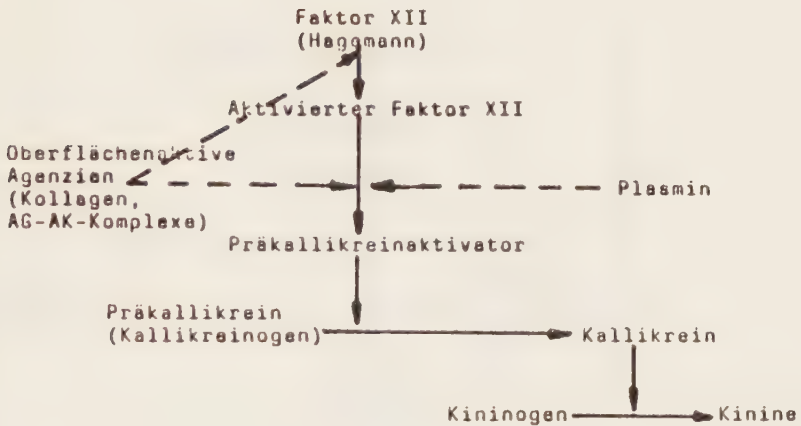
Toleration and Safety of Piroxicam
European Journal of Rheumatology and
Inflammation
Volume 8, Number 1, 1987, S.90)



VIII. Abbildungen



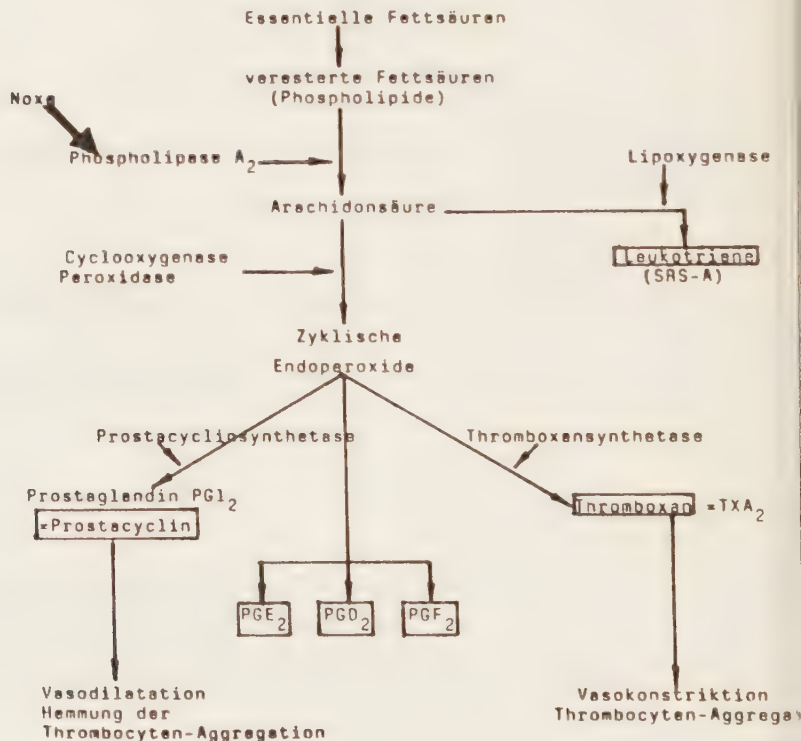
Abbildung1: Hypothese der Aktivierung des Kininsystems



(aus : Eder, M., Gedigk, P. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, S. 119)

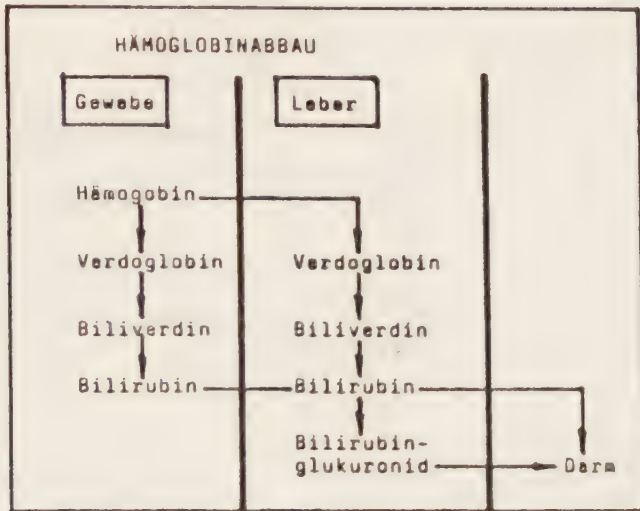
modifiziert nach Cochrane und Wuepper (1971), J Exp. Med. 134:986)

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Entstehung von Wirkstoffen aus der Arachidonsäure



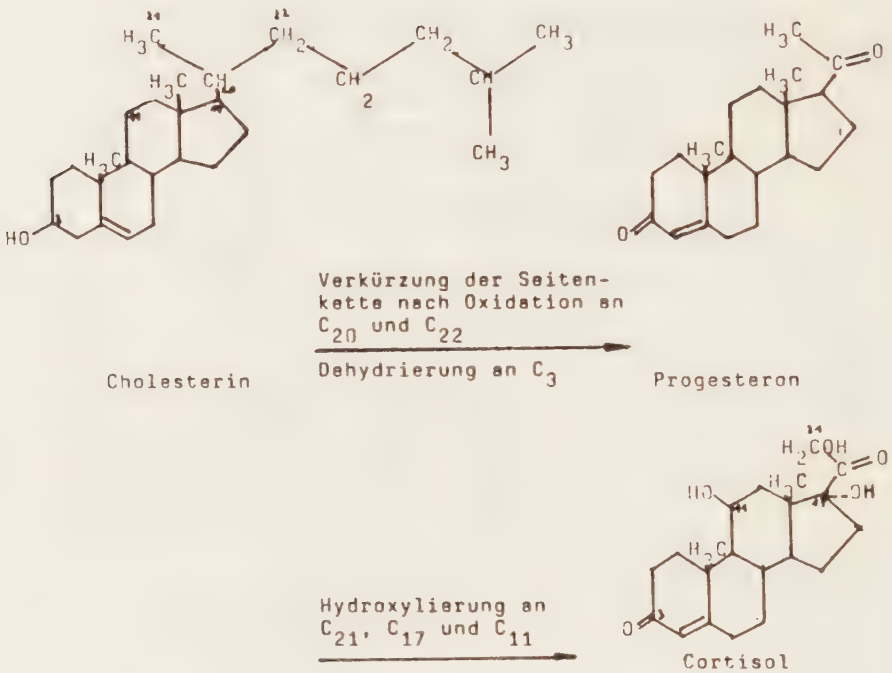
(aus: Kuschinsky, G., Lüllmann H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, S.369)

Abbildung3: Vereinfachte schematische Darstellung des Hämoglobinabbaues



(aus: ohne Autorenangabe, Das Quadret Nr.2, eine Information aus dem Luitpoldwerk)

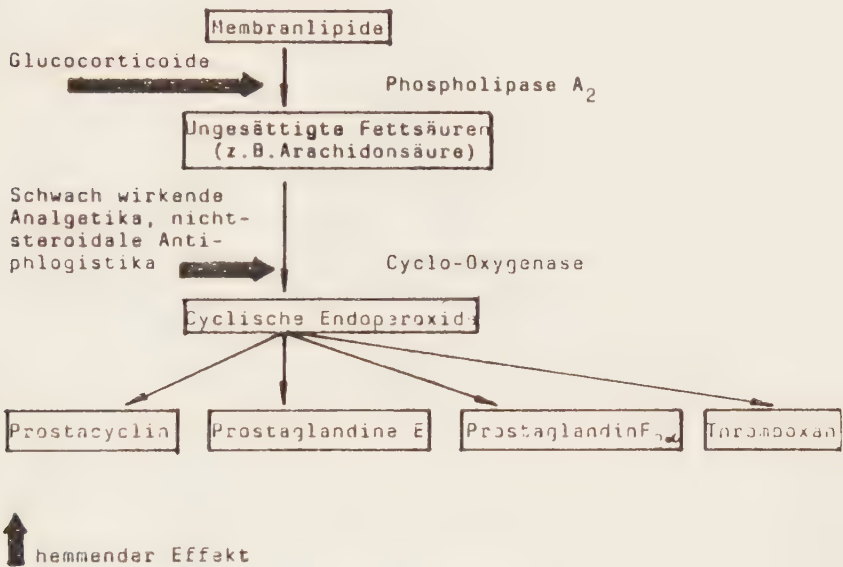
Abbildung4: Entstehung von Cortisol aus Cholesterin



(aus : Kuschinsky, G., Lüllmann, H.

Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie und
Toxikologie, S.333)

Abbildung 5: Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Pharmaka
in vereinfachter schematischer Darstellung

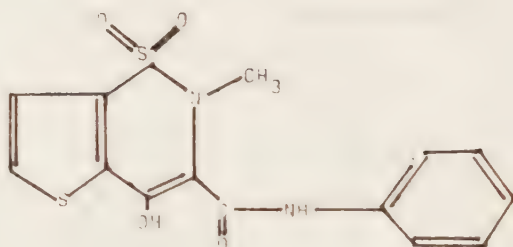


(aus: Mutschler, E.

Arzneimittelwirkungen
Ein Lehrbuch der Pharmakologie für
Pharmazeuten, Chemiker und Biologen
S.175)

Abbildung 5: Oxicamderivate

Tenoxicam



Piroxicam

Isoxicam

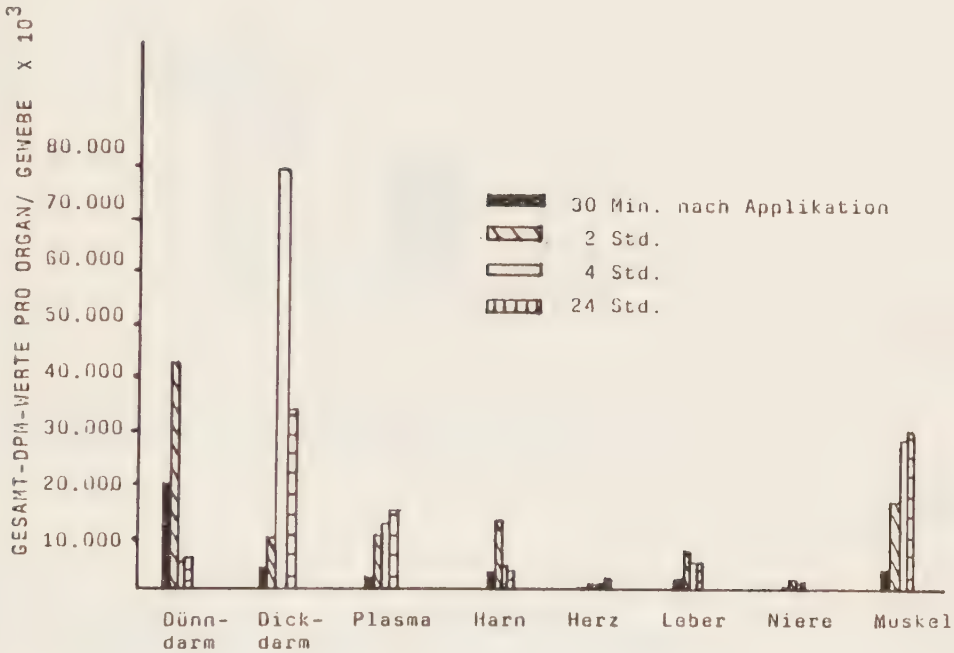
Sudoxicam

(modifiziert nach : Storck, U. et al.

Systemische antirheumatische
Therapie mit Tenoxicam, ein
neuen nichtsteroidalen Wirk-
stoff

Sonderdruck Arthritis + Rheuma, Zeitschrift für Rheumatologie in
Klinik und Praxis Nr. 3, 1986)

Abbildung 7: Verteilung der Radioaktivität in Organen, Geweben, Plasma und Harn.

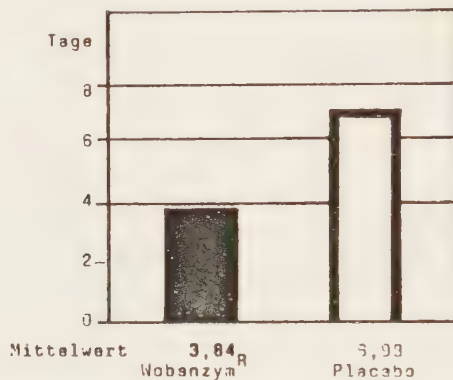


(aus: Steffen, C., Menzel, J., Smolen, J.

Untersuchungen über
intestinale Resorption
mit ^3H -markiertem Enzym-
gemisch (Wobenzym)
6. Jahrgang, 1979, Heft 1
S. 16)

Acta Medica Austriaca, Separatabdruck aus

Abbildung8: Zeitdauer des Druckschmerzes



(nach Kleine, W. 1985; aus: Wirkung oraler Enzymgaben bei
und Papst, H. experimentell erzeugten Hämatomen
S.39)

Abbildung9: Scoresumme des Druckschmerzes
(0=kein, 1=leichter, 2=mäßiger, 3=starker Schmerz)

(nach Kleine, W.1985; aus: Wirkung oraler Enzymgaben bei
und Papst, H. experimentell erzeugten Hämatomen
S.39)

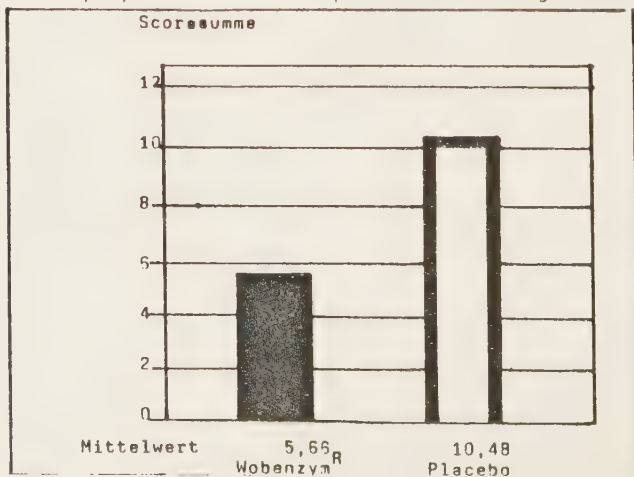


Abbildung10: Mittlere Therapiedauer bis zum Abklingen des Druckschmerzes (Säulendiagramm)

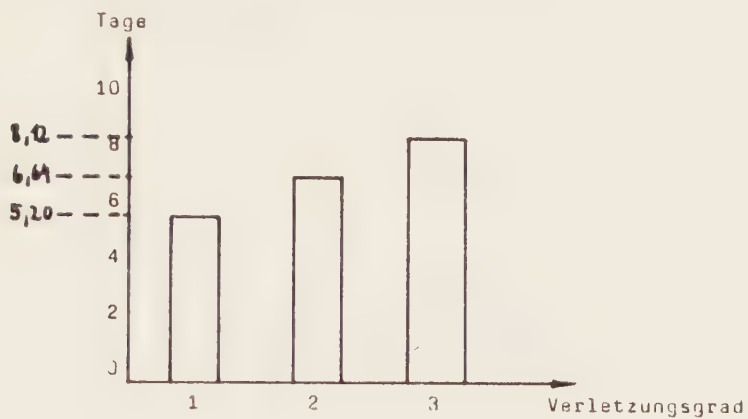


Abbildung11: Abnahme des Druckschmerzes

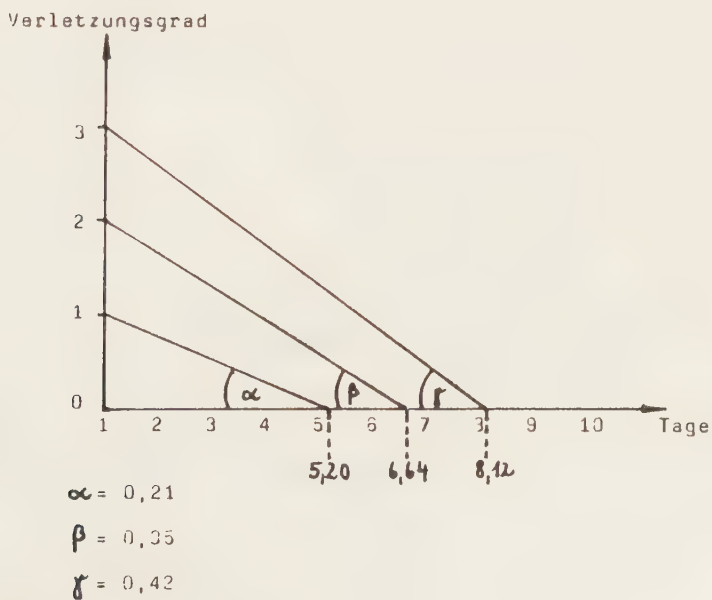


Abbildung12: Mittlere Therapiedauer bis zum Abklingen der Funktionseinschränkungen
(Säulendiagramm)

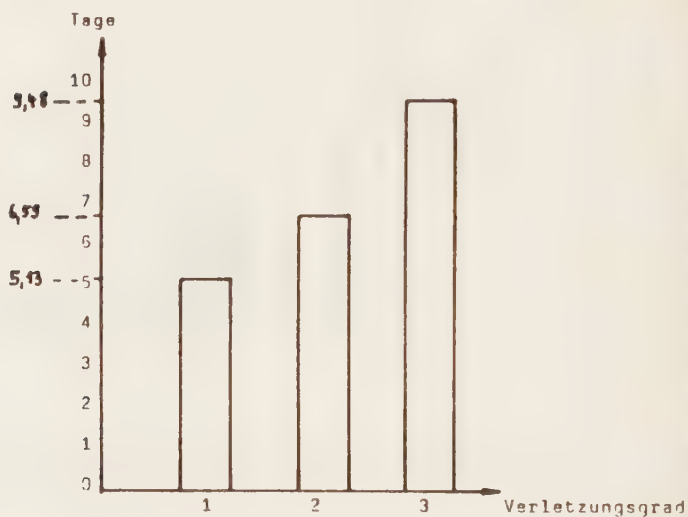


Abbildung13: Abnahme der Funktionseinschränkungen

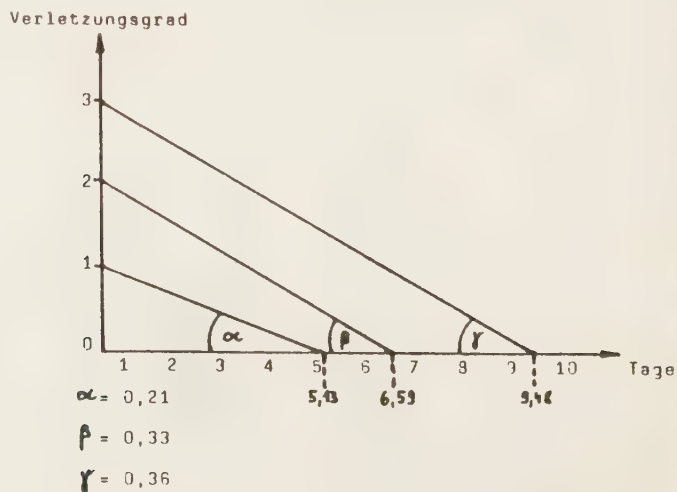


Abbildung 14: Mittlere Behandlungsdauer in Abhängigkeit von der Prophylaxedosis

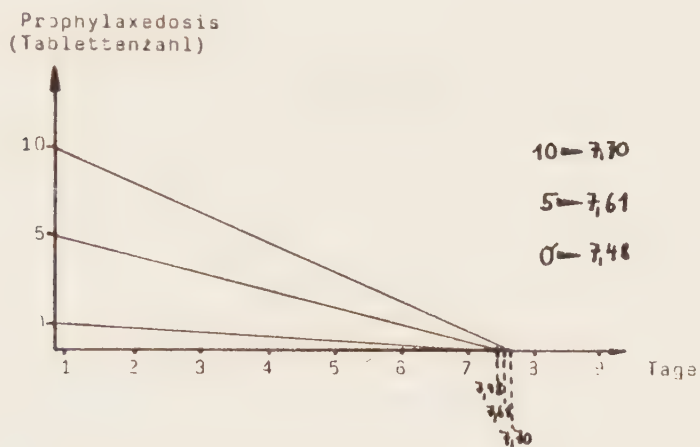


Abbildung 15: Mittlere Therapiedauer bis zur Wiedererlangung der Sportfähigkeit in Abhängigkeit von der Propnylaxedosis

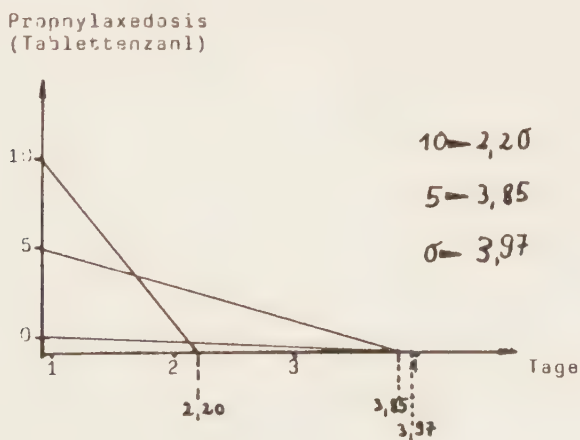
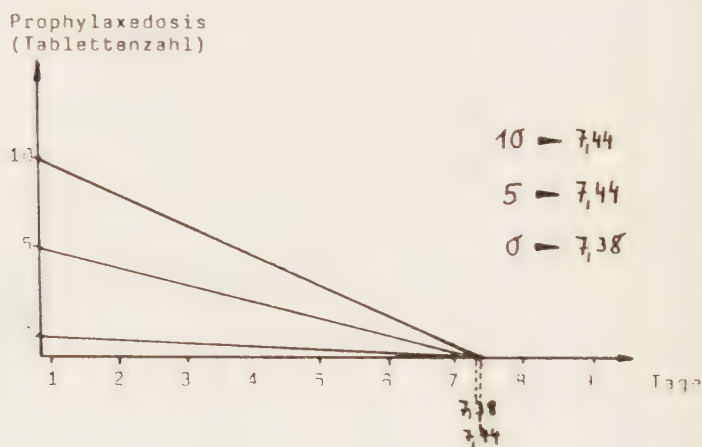


Abbildung 16 : Mittlere Therapiedauer bis zur Wiedererlangung der Beschwerdefreiheit in Abhängigkeit von der Prophylaxedosis



IX. Anhang



PROFPLAN

Wobenzym® bei Sportverletzungen

Der Inhalt dieses Prüfplans ist vertraulich!

Stand: 12/86

gmf

1. EINLEITUNG

Stumpfe Traumen am Bewegungsapparat führen durch Schmerzen und/oder Funktionseinschränkungen bei Sportlern zur Leistungsminderung bis hin zu verletzungsbedingten Zwangspausen.

Für den Leistungssportler hat dies in der Regel einen nur schwer wieder aufholbaren Trainingsrückstand zur Folge; nicht selten führt es zur Absage von Teilnahmen an Wettkämpfen.

Besonders gravierend wirken sich verletzungsbedingte Pausen bei solchen Sportlern aus, die ein- oder gar mehrmals in der Woche im Wettkampf stehen müssen.

Für die Behandlung stumpfer Traumen stehen mehrere potente Präparate aus der Substanzklasse der Analgetika und Antiphlogistika zur Verfügung. Diese weisen jedoch alle Nebenwirkungen auf, die eine häufige bis regelmäßige Anwendung, wie sie beim Leistungssportler oft notwendig werden kann, nicht ratsam erscheinen lassen.

Im Rahmen dieser Studie soll das Präparat WOBENZYM® geprüft werden, für das eine sehr gute Verträglichkeit auch bei längerer Einnahme behauptet wird.

2. ZIEL DER STUDIE

In dieser Untersuchung soll herausgefunden werden, ob die Behandlung mit WOBENZYM® bezüglich Wirksamkeit bei stumpfen Traumen am Bewegungsapparat und Verträglichkeit ein für den Leistungssportler vorteilhaftes Therapiekonzept darstellt.

3. PATIENTEN

3.1 Patientenaufklärung und -einwilligung

Unbedingte Voraussetzung für die Teilnahme eines Patienten an der klinischen Prüfung ist seine Einwilligung. Er kann diese entweder schriftlich erteilen (AMG § 40, Abs. 2, Ziff. 6) oder in Gegenwart eines Zeugen mündlich erklären (AMG § 41, Ziff. 6), nachdem er über die Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist (AMG § 40, Ziff. 2).

3.2 Einschlußkriterien

In die Prüfung werden Patienten mit Sportverletzungen aufgenommen, die zu größeren Schwellungen und/oder Hämatomen geführt haben, bzw. erfahrungsgemäß dazu führen werden.

Ein Patient darf mehrmals in die Studie aufgenommen werden, sofern ein neues, mit dem vorigen nicht identisches Trauma vorliegt. Zwischen den Verletzungszeitpunkten muß mindestens ein Tag liegen.

3.4 Ausschlußkriterien

Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden:

- Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen *
- Erkrankungen, bei denen eine Fibrinolyse unerwünscht ist *
- Vorbehandlung (auch Selbstmedikation) mit systemischen oder lokalen Analgetika und/oder Antiphlogistika
- Begleiterkrankungen, die eine Vor-, bzw. Begleitmedikation mit Analgetika, Antirheumatika oder Antiphlogistika notwendig machen, bzw. in den letzten 7 Tagen vor der Verletzung notwendig gemacht haben.

* Die so gekennzeichneten Ausschlusskriterien stellen die Kontraindikationen von WOBENZYM® dar.

3.5 Patientenzahl, Behandlungsfälle

In die Studie sollen 100 Behandlungsfälle eingeschlossen werden. Diese teilen sich wie folgt in die einzelnen Behandlungskollektive (siehe 4.2.1 - 3) auf:

- Kollektiv I: mindestens 25 Behandlungsfälle
- Kollektiv II: mindestens 25 Behandlungsfälle
- Kollektiv III: maximal 50 Behandlungsfälle

4. PRUFPRAPARAT UND DOSIERUNG

4.1 Prüfpräparat

WOBENZYM® , dünndarmlösliche Dragees zum Einnehmen

4.1.1 Zusammensetzung

Das Kombinationspräparat enthält folgende proteolytische, lipolytische und glykolytische Enzyme:

100mg Pankreatin, 60mg Papain, 45mg Bromelain, 10mg Lipase, 10mg Amylase, 24mg Trypsin, 1mg Chymotrypsin, 50mg Rutin

4.2 Dosierung

4.2.1 Kollektiv I

In dieses Kollektiv werden alle Sportler mit Erstverletzungen im Rahmen dieser Studie aufgenommen.

Die Dosierung erfolgt dergestalt, daß der Patient sofort nach der Verletzung (Tag 0), in der Regel am Abend, in kurzen Abständen insgesamt 10 Dragees mit viel Wasser einnimmt. Ab dem nächsten Morgen (Tag 1) erfolgt dann die regelmäßige Einnahme von 3x täglich 10 Dragees (morgens, mittags und abends) des Prüfpräparates. Dauern am Tag 7 die ursprünglichen Beschwerden noch an, wird die Medikation bis zum völligen Abklingen wie zuvor fortgeführt.

4.2.2 Kollektiv II

Dieses Kollektiv umfasst alle Sportler, die in Kollektiv I eine Behandlung mit dem Prüfpräparat abgeschlossen haben.

Sie erhalten an Wettkampftagen, also vor potentiellen Verletzungen, eine Prophylaxe von 3x5 Dragees des Prüfpräparates (morgens,

Tritt eine Verletzung an diesem Tag auf, werden sie weiterbehandelt wie Kollektiv I. Kommt es jedoch zu keiner Verletzung, so endet die Prophylaxe am selben Abend und wird erst am Morgen des nächsten Wettkampftages wieder aufgenommen.

4.2.3 Kollektiv III

In diesem Kollektiv befinden sich alle Sportler aus Kollektiv I und/oder Kollektiv II, die während eines noch nicht abgeschlossenen Therapiezyklus mit dem Prüfpräparat ein weiteres Trauma gemäß den Einschlusskriterien erleiden, d.h. die zum Zeitpunkt der aktuellen Verletzung quasi unter einer Prophylaxe von 3x10 Dragees stehen.

4.3 Kontraindikationen

Mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehende Erkrankungen und solche, bei denen eine Steigerung der Fibrinolyse unerwünscht ist.

4.4 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind dem Hersteller bisher nicht bekanntgeworden.

4.5 Nebenwirkungen

Vereinzelte tritt durch die Enzymwirkung eine harmlose Verfärbung und Geruchsänderung des Stuhls auf. In hohen Dosen weicher Stuhl. Selten allergische Reaktionen.

5. PRÜFDESIGN

5.1 Untersuchungsschema

siehe Anlage

5.2 Behandlungsschema

siehe Anlage

5.3 Ablauf der Prüfung

Termin I:

Sofort nach einem stumpfen Trauma (Tag 0) gemäß obiger Definition, wird der Verletzungshergang kurz skizziert und eine Sofort Befundung am Spielfeld durchgeführt.

Kann der Sportler weiterspielen, erfolgt die genaue Befunderhebung, sowie die Erstmedikation in der dem Trauma folgenden Spielpause. Ist ein Weiterspielen verletzungsbedingt nicht möglich, wird sofort in der Kabine untersucht. Die erhobenen Befunde werden auf dem Patientenstammbogen (siehe Anlage) festgehalten. Anschließend wird die Erstmedikation vorgenommen. Diese besteht aus 10 Dragees des Prüfpräparats.

Termin II:

Am Tag 7 wird beim Patienten der traumabezogene Befund erhoben, dieser in den Patientenstammbogen eingetragen und mit dem von Tag 0 verglichen. Ist der Patient zu diesem Termin bereits ohne Befund und beschwerdefrei, so wird der Zeitpunkt festgehalten, an dem dieses eingetreten ist (z.B. Tag 5).

War der Spieler traumabedingt nicht einsatzfähig, so wird außerdem der Zeitpunkt der Sportfähigkeit dokumentiert.

Außerdem wird nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt. Diese werden auf dem Patientenstammbogen vermerkt. Im Bedarfsfall wird ein UAW-Bogen ausgefüllt.

Ist der Patient zu Termin II noch nicht beschwerdefrei, erscheint er zu

Termin III

Dieser Termin liegt jeweils an dem Tag, an dem der Sportler wieder völlig beschwerdefrei, ohne erheblichen Befund und voll einsatzfähig ist.

Der Endbefund wird auf dem Patientenstammbogen dokumentiert. Der Patient gibt das Einnahmeprotokoll ab und es wird die Gesamtbeurteilung erstellt.

5.4 Abbruchkriterien

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn erhebliche Symptome und Beschwerden auftreten, für die das Frufpraparat die wahrscheinliche Ursache darstellt.

6. PRÜFPARAMETER

6.1 Wirksamkeit

Prüfparameter zur Wirksamkeit sind:

- Beeinflussung des Hämatoms
- Beeinflussung der Schwellung
- Beeinflussung des Spontan-, Druck- und Bewegungsschmerzes
- Beeinflussung der Funktion
- Beeinflussung der Sportfähigkeit

6.2 Verträglichkeit

Prüfparameter zur Verträglichkeit sind:

- subjektive Verträglichkeitsparameter
- Auftretenshäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Ihre Dokumentation erfolgt auf dem Bogen "Gesamtbeurteilung".

6.3 Compliance

Um eine gewisse Überprüfbarkeit zu gewährleisten, kreuzt der Patient jede Einnahme in seinem Einnahmeprotokoll (siehe Anlage) an.

7. ZUTEILUNG DER PROFMEDIKATION

Zu Kollektiv I Zählende erhalten am Tag 0 nach der Untersuchung 220 Dragees abgepackt. Diese reichen bis zum Abend von Tag 7. Muß über Tag 7 hinaus behandelt werden, so erhalten die davon Betroffenen 210 Dragees für weitere sieben Tage. Sind sie vor Tag 14 beschwerdefrei geworden, geben sie nichtverbrauchte Dragees zurück. Liegt noch Behandlungsbedürftigkeit vor, so erhalten sie wieder 210 Dragees.

In Kollektiv II erhalten die Sportler jeweils am Tag vor einem Wettkampf abgepackt 15 Dragees.

Patienten in Kollektiv III erhalten direkt nach der Zweitverletzung wie Kollektiv I 20 Dragees. Am nächsten Morgen setzen sie ihre Medikation mit 3x10 Dragees fort bis die Erstverletzung aus Kollektiv I abgeklungen ist. Anschließend wird jedoch weiterbehandelt mit ebenfalls 3x10 Dragees bis die in Kollektiv III erfaßte Zweitverletzung abgeklungen ist (wie Kollektiv I).

8. AUSFALLENDE PATIENTEN

Vorzeitig aus der Studie ausfallende Patienten werden nicht ersetzt. Die Gründe für das Ausscheiden sind zu dokumentieren.

9. DATENERFASSUNG

Zur Datenerfassung stehen folgende Dokumentationsunterlagen zur Verfügung:

- 1 Patientenstammbogen
- 1 Einnahmeprotokoll
- 1 Gesamtbeurteilungsbogen
- 1 UAW-Bogen

Die Dokumentationsunterlagen sind nach Abschluss der Prüfung vollständig ausgefüllt an die Fa. JES-System zu übersenden.

10. STATISTIK UND AUSWERTUNG

Die Auswertung der Dokumentationsunterlagen, sowie die statistische Bewertung erfolgt durch die Abt. Biometrie der Fa. JES-System.

11. ZEITPLANUNG

Die Studie beginnt im Januar 87 und soll bis Mai 87 abgeschlossen werden.

12. PRÜFPLANÄNDERUNGEN

Änderungen des Prüfplans bedürfen der Schriftform.

13. VERANTWORTLICHKEITEN

13.1 Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. A. Doenicke
Institut für Anästhesiologie der LMU
Bereich Poliklinik
Pettenkoferstr. 8a
8000 München 2

13.2 Koordinator der klinischen Prüfung:

Gesellschaft für medizinische Forschung
Helene-Maier-Ring 12
8000 München 40

13.3 Auswertung und Statistik:

JES-SYSTEM
Kreckestr. 10
8000 München 50

München, den 29.12.86

WOBENZYM $\oplus$ - STUDIE

PATIENTENSTAMMBOGEN

Pat.Nr.: Init.: Geschlecht: O m O w Alter:

Allergie Anamnese: O ja O nein Diagnose:

Verletzungstag:

Verletzungshergang:

Befund u. Diagnose, incl. Lokalisation:

Begleitmedikation (nur wenn unbedingt indiziert; Art, Dosierung und Einnahmezeitraum angeben):

Eisbehandlung: O ja O nein Dauer: Minuten

Ein-/Ausschlußkriterien überprüft: O ja O nein

Hämatomgröße Tag 0: cm² Tag 7: cm² Tag : cm²

Schwellung Tag 0: *; U= cm Tag 7: *; U= cm Tag : *; U= cm

Funktionsbeeinträchtigung: Tag 0: * Tag 7: * Tag : *

Druckschmerz Tag 0: * Tag 7: * Tag : *

Spontanschmerz Tag 0: + Tag 7: + Tag : +

Bewegungsschmerz Tag 0: + Tag 7: + Tag : +

* 0=nicht vorhanden 1=leicht 2=mittel 3=stark U=Umfangsdifferenz

+ Schmerzbewertung auf Visueller Analogskala 0=kein, 100=unerträglichster

Sportfähig: O ja O nein wieder sportfähig Tage nach Trauma

Ohne Befund und beschwerdefrei nach Tagen Behandlungstages:

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Magen-Darm-Beschwerden:

Appetitmangel: O ja O nein Übelkeit: O ja O nein

Magenverstimmung: O ja O nein Durchfall: O ja O nein

Bauchschmerzen: O ja O nein Schwarzfärb. d.Stuhls: O ja O nein

Überempfindlichkeitsreaktionen

Hautjucken: O ja O nein Asthmaanfälle: O ja O nein

Allergische Allgemeinreaktionen: O ja O nein

ZNS - Störungen

Kopfschmerzen: O ja O nein Schwindel: O ja O nein

Benommenheit: O ja O nein Reizbarkeit: O ja O nein

Erregung: O ja O nein Schlaflosigkeit: O ja O nein

Müdigkeit: O ja O nein Ohrenklingen: O ja O nein

Augenflimmern: O ja O nein vermind. Sehvermögen: O ja O nein

WOBENZYM ® - STUDIE

GESAMTBURTEILUNGSBOGEN

Status des Patienten am Ende der Prüfung:

☐ Beendet die Studie wie vorgesehen

☐ Benötigte Zusatzbehandlung (angeben, welche)

☐ Schied vorzeitig aus wegen:

☐ erfolgreicher Behandlung vor Ablauf der 7 Tage

☐ mangelhafter Compliance

☐ ungenugender Wirkung

☐ Nebenwirkungen

☐ Sonstiger Gründe (angeben)

Behandlung beendet oder abgesetzt am Behandlungstag

Allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit

Prüfarzt

Patient

☐ gut

☐ mäßig

☐ schlecht

☐ gut

☐ mäßig

☐ schlecht

Allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit

Prüfarzt

Patient

☐ gut

☐ mäßig

☐ schlecht

☐ gut

☐ mäßig

☐ schlecht

Bemerkungen:

Datum:

Unterschrift des Prüfers:

WOBENZYM ③ - STUDIE

UNTERSUCHUNGSABLAUF

Kollektiv I : Wobenzym, 1x10 Dragees nach Trauma, dann 3x10 Dragees

Kollektiv II : Wobenzym, 3x5 Drag. Prophylaxe, 1x10 Drag. bei Trauma,
dann 3x10 Dragees

Kollektiv III : Wobenzym, 3x10 Drag. Prophylaxe, 1x10 Drag. bei Trauma,
dann 3x10 Dragees.

Tag	Trauma	7.	14.	21.
Termin	0	1	2*	3*
Einwilligung	X			
Ein/Ausschlußkriterien	X			
Anamnese	X			
Klinische Symptomatik	X	X	X	X
Begleiterkrankungen	X			
Begleitmedikation	X	X	X	X
Nebenwirkungen		X	X	X
Gesamturteil				X+

* Termin entfällt, wenn Behandlung früher abgeschlossen ist

+ jeweils zu dem Termin, an dem die Behandlung abgeschlossen ist

BEHANDLUNGSPROTOKOLL

Patienten-Nr.: _____ Initialien: _____ Alter: _____

Tag	Datum	morgens	mittags	abends
0	_____			☐
1	_____	☐	☐	☐
2	_____	☐	☐	☐
3	_____	☐	☐	☐
4	_____	☐	☐	☐
5	_____	☐	☐	☐
6	_____	☐	☐	☐
7	_____	☐	☐	☐
8	_____	☐	☐	☐
9	_____	☐	☐	☐
10	_____	☐	☐	☐
11	_____	☐	☐	☐
12	_____	☐	☐	☐
13	_____	☐	☐	☐
14	_____	☐	☐	☐
15	_____	☐	☐	☐
16	_____	☐	☐	☐
17	_____	☐	☐	☐
18	_____	☐	☐	☐
19	_____	☐	☐	☐
20	_____	☐	☐	☐
21	_____	☐	☐	☐

te geben Sie das vollständig ausgefüllte Blatt an Ihren Prüfarzt zurück.
Vielen Dank!

Tabelle3: Schematischer Überblick über die Substanzklassen
nichtsteroidaler Antirheumatika
Teill: Karbonsäuren

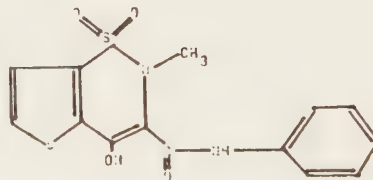
Salizyl- säurederi- vate	Essigsäurederivate Phenyl-	Aromatisch hetero- aromatisch	Propionsäure- derivate	Antrenilsäure- derivate
Acetylsalicylsäure	Acetofenac	Acemetacin	Alindoprofen	Antrafenin
Benorylat	Asfenac	Cilidacac	Ceroprofen	Indomethinsäure
Diflunisal	Benzofofenac	Clonitacin	Cicloprofen	Etyfenacet
Fendosal	Diclofenac	Etidolac	Enerufen	Fluctafenin
Fosfosal	Fenclofenac	Fenclozac	Fenoprofen	Flufenaminsäure
Flufenalsal	Furofenac	Fenclozin- säure	Flurbiprofen	Glefenin
Guccetisal	Ibuprofen	Fentiazac	Furoprofen	Neclofenaminsäure
Salicyl- säure		Glucaneta- zin	Furcloprofen	Nefenaminsäure
Salicyl- säure		Indometacin	Hecanprofen	Nicefenin
Triflusal		Indometacin	Ibuprofen	Niflunisäure
		Isofenazac	(Indoprofen)*	Tenifluset
		Isofenac	Isoprofen	Terfenacet
		Lonezolec	Ketoprofen	Tolfenaminsäure
		Metiazin- säure	Niroprofen	
		Oxepinac	Naproxen	
		Oxemetacin	Oxepoxin	
		Prodolin- säure	Oxoprofen	
		Progluneta- cin	Piroprofen	
		Sulindac	Pranoprofen	
		Tiopinac	Suprofen	
		Tolmetin	Tiaprofensäure	
		Tropanin	Tioxaprofen	
		Zidometacin		

*eingeschränkte Zulassung/nicht mehr im Handel

(aus: Engel, J.M., Ströbel, G. Rheumathorax Teil II
S.291)

Abbildung3: Oxicerivato

Tenoxicam



Piroxicam

Isoxicam

Sudoxicam

(modifiziert nach : Storck, U. et al.

Systemische antirheumatische
Therapie mit Tenoxicam, einen
neuen nichtsteroidalen Wirk-
stoff

Sonderdruck Arthritis + Rheuma, Zeitschrift für Rheumatologie in
Klinik und Praxis Nr.3, 1985)

ALTER COUNT	Alter VALUE
1	18.00 :X
5	19.00 :XXX
5	20.00 :XXX
10	21.00 :XXXXX
5	22.00 :XXX
2	23.00 :X
15	24.00 :XXXXXXXX
11	25.00 :XXXXXX
7	26.00 :XXXX
9	27.00 :XXXXX
8	28.00 :XXXX
6	29.00 :XXX
3	30.00 :XX
2	31.00 :X
1	32.00 :X
2	33.00 :X
4	34.00 :XX
1	35.00 :X
0	36.00 :
1	37.00 :X
1	38.00 :X
0	39.00 :
0	40.00 :
0	41.00 :
0	42.00 :
0	43.00 :
0	44.00 :
0	45.00 :
1	46.00 :X
	I.....I.....I.....I.....I.....I.....I
	0 20 40 60 80 100
	Percent

Valid Cases 100 Missing Cases 0

Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
18.00	1	1.0	1.0	1.0
19.00	5	5.0	5.0	6.0
20.00	5	5.0	5.0	11.0
21.00	10	10.0	10.0	21.0
22.00	5	5.0	5.0	26.0
23.00	2	2.0	2.0	28.0
24.00	15	15.0	15.0	43.0
25.00	11	11.0	11.0	54.0
26.00	7	7.0	7.0	61.0
27.00	9	9.0	9.0	70.0
28.00	8	8.0	8.0	78.0
29.00	6	6.0	6.0	84.0
30.00	3	3.0	3.0	87.0
31.00	2	2.0	2.0	89.0
32.00	1	1.0	1.0	90.0
33.00	2	2.0	2.0	92.0
34.00	4	4.0	4.0	96.0
35.00	1	1.0	1.0	97.0
37.00	1	1.0	1.0	98.0
38.00	1	1.0	1.0	99.0
46.00	1	1.0	1.0	100.0
TOTAL	100	100.0	100.0	

KAT1 verl. Region

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
Kopf und Hals	1.00	19	19.0	19.0	19.0
Thorax	2.00	3	3.0	3.0	22.0
Schulter	3.00	12	12.0	12.0	34.0
Oberarm	4.00	2	2.0	2.0	36.0
Ellenbogen	5.00	4	4.0	4.0	40.0
Unterarm	6.00	2	2.0	2.0	42.0
Hand	7.00	3	3.0	3.0	45.0
Abdomen und Leiste	8.00	2	2.0	2.0	47.0
Oberschenkel	9.00	19	19.0	19.0	66.0
Knie	10.00	13	13.0	13.0	79.0
Unterschenkel	11.00	9	9.0	9.0	88.0
Fußgelenke und Achil	12.00	7	7.0	7.0	95.0
Fuß	13.00	5	5.0	5.0	100.0
		-----	-----	-----	
TOTAL		100	100.0	100.0	

Valid Cases 100 Missing Cases 0

KAT2 Art der Verl.

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
Kontusion	1.00	58	58.0	58.0	58.0
Bänderdehnung	2.00	7	7.0	7.0	65.0
Zerrung	3.00	6	6.0	6.0	71.0
Quetschung und Schni	4.00	16	16.0	16.0	87.0
Tendinitis	5.00	1	1.0	1.0	88.0
Bursitis	6.00	2	2.0	2.0	90.0
Muskelfaserriß	7.00	2	2.0	2.0	92.0
überlastungssyndrom	8.00	1	1.0	1.0	93.0
Achillodynie	9.00	2	2.0	2.0	95.0
Knochenabsplitterung	10.00	1	1.0	1.0	96.0
Banderriß	11.00	1	1.0	1.0	97.0
Distorsion	12.00	3	3.0	3.0	100.0
		-----	-----	-----	
TOTAL		100	100.0	100.0	

Valid Cases 100 Missing Cases 0

BEHDKL Behandlungsdauer Klasse 1 - 5

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
1 - 5 Tage	1.00	30	30.0	30.0	30.0
6 - 10 Tage	2.00	58	58.0	58.0	88.0
11 - 15 Tage	3.00	10	10.0	10.0	98.0
16 - 20 Tage	4.00	1	1.0	1.0	99.0
über 20 Tage	5.00	1	1.0	1.0	100.0
TOTAL		100	100.0	100.0	

Valid Cases 100 Missing Cases 0

BEHDKL Behandlungsdauer Klasse 1 - 5
Behandlungsgruppe 1

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
1 - 5 Tage	1.00	21	33.9	33.9	33.9
6 - 10 Tage	2.00	34	54.8	54.8	88.7
11 - 15 Tage	3.00	5	8.1	8.1	96.8
16 - 20 Tage	4.00	1	1.6	1.6	98.4
über 20 Tage	5.00	1	1.6	1.6	100.0
TOTAL		62	100.0	100.0	

Valid Cases 62 Missing Cases 0

BEHDKL Behandlungsdauer Klasse 1 - 5
Behandlungsgruppe 2

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
1 - 5 Tage	1.00	6	21.4	21.4	21.4
6 - 10 Tage	2.00	18	64.3	64.3	85.7
11 - 15 Tage	3.00	4	14.3	14.3	100.0
TOTAL		28	100.0	100.0	

Valid Cases 28 Missing Cases 0

BEHDKL Behandlungsdauer Klasse 1 - 5
Behandlungsgruppe 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
1 - 5 Tage	1.00	3	30.0	30.0	30.0
6 - 10 Tage	2.00	6	60.0	60.0	90.0
11 - 15 Tage	3.00	1	10.0	10.0	100.0
TOTAL		10	100.0	100.0	

Valid Cases 10 Missing Cases 0

Page 2
GESAMT

SPSS/PC+

12/28/87

Number of Valid Observations (Listwise) = 94.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
BEHDAUER	7.54	3.18	3.00	21.00	99	Behandlungsdauer Tag
SPFG	3.75	3.32	0.0	21.00	96	Sportfähig ab Tag
OB	7.40	3.14	3.00	21.00	94	ohne Beschwerden ab

GRUPPE 1

Number of Valid Observations (Listwise) = 58.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
BEHDAUER	7.49	3.49	3.00	21.00	61	Behandlungsdauer Tag
SPFG	3.97	3.80	0.0	21.00	59	Sportfähig ab Tag
OB	7.38	3.46	3.00	21.00	58	ohne Beschwerden ab

GRUPPE 2

Number of Valid Observations (Listwise) = 27.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
BEHDAUER	7.61	2.78	4.00	14.00	28	Behandlungsdauer Tag
SPFG	3.85	2.35	0.0	9.00	27	Sportfähig ab Tag
OB	7.44	2.69	4.00	14.00	27	ohne Beschwerden ab

GRUPPE 3

Number of Valid Observations (Listwise) = 9.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
BEHDAUER	7.70	2.41	4.00	11.00	10	Behandlungsdauer Tag
SPFG	2.20	2.10	0.0	5.00	10	Sportfähig ab Tag
OB	7.44	2.40	4.00	11.00	9	ohne Beschwerden ab

HTFGR Resthamatom nach 7 Tagen (Klasse 1-5)

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	32	32.0	54.2	54.2
21-40 %	2.00	18	18.0	30.5	84.7
41-60 %	3.00	6	6.0	10.2	94.9
61-80 %	4.00	2	2.0	3.4	98.3
81-100%	5.00	1	1.0	1.7	100.0
.		41	41.0	MISSING	
TOTAL		100	100.0	100.0	

COUNT	VALUE
32	1.00 XX
18	2.00 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
6	3.00 XXXXXX
2	4.00 XX
1	5.00 X
	1.....1.....1.....1.....1.....1.....1
	0 8 16 24 32 40
	Histogram Frequency

Valid Cases 59 Missing Cases 41

Crosstabulation: HTFGR Resthamatom nach 7 Tagen (Klasse 1-5)
By BEH Behandlungsgruppe

Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
BEH	1.00	2.00	3.00	
HTFGR				
0-20 %	1.00 26 4 2 32			54.2
21-40 %	2.00 10 6 2 18			30.5
41-60 %	3.00 3 2 1 6			10.2
61-80 %	4.00 1 1 2			3.4
81-100%	5.00 1 1 1			1.7
Column Total	40 13 6 59			
Total	67.8 22.0 10.2 100.0			

Chi-Square	D.F.	Significance	Min E.F.	Cells with E.F. > 5
12.18398	8	.1432	.102	12 of 15 (80.0%)

HTPGR Restnastom nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Behgr. 1

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	26	41.9	65.0	65.0
21-40 %	2.00	10	16.1	25.0	90.0
41-60 %	3.00	3	4.8	7.5	97.5
61-80 %	4.00	1	1.6	2.5	100.0
	.	22	35.5	MISSING	
	TOTAL	62	100.0	100.0	

COUNT VALUE

26 1.00 |XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 10 2.00 |XXXXXXXXXXXX
 3 3.00 |XXX
 1 4.00 |X



Valid Cases 40 Missing Cases 22

HTPGR Restnastom nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Behgr. 2

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	4	14.3	30.8	30.8
21-40 %	2.00	6	21.4	46.2	76.9
41-60 %	3.00	2	7.1	15.4	92.3
61-100 %	5.00	1	3.6	7.7	100.0
	.	15	53.6	MISSING	
	TOTAL	20	100.0	100.0	

COUNT VALUE

4 1.00 |XXXXXXXXXXXX
 6 2.00 |XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 2 3.00 |XXXX
 0 4.00 |
 1 5.00 |XXXX



Valid Cases 13 Missing Cases 15

HTPGR Restnastom nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Behgr. 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	2	20.0	33.3	33.3
21-40 %	2.00	2	20.0	33.3	66.7
41-60 %	3.00	1	10.0	16.7	83.3
61-80 %	4.00	1	10.0	16.7	100.0
	.	4	40.0	MISSING	
	TOTAL	10	100.0	100.0	

COUNT VALUE

2 1.00 |XXXXXXXXXXXX
 2 2.00 |XXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1 3.00 |XXXXXX
 1 4.00 |XXXXXX



Valid Cases 6 Missing Cases 4

SCHWPGR Restschwellung nach 7 Tagen (Klasse 1-5)

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	42	42.0	71.2	71.2
21-40 %	2.00	8	8.0	13.6	84.7
41-60 %	3.00	6	6.0	10.2	94.9
61-80 %	4.00	2	2.0	3.4	98.3
81-100%	5.00	1	1.0	1.7	100.0
		41	41.0	MISSING	
	TOTAL	100	100.0	100.0	

COUNT VALUE

42 1.00 :XXX
 8 2.00 :XXXXXXXX
 6 3.00 :XXXXXX
 2 4.00 :XX
 1 5.00 :X

I.....I.....I.....I.....I.....I.....I
 0 10 20 30 40 50
 Histogram Frequency

Valid Cases 59 Missing Cases 41

Crosstabulations: SCHWPGR Restschwellung nach 7 Tagen (Klasse 1-5)
By BEH Behandlungsgruppe

Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
BEH->	1.00	2.00	3.00	
SCHWPGR				
0-20 %	28	9	5	42
				71.2
21-40 %	6	1	1	8
				13.6
41-60 %	4	1	1	6
				10.2
61-80 %	1	1		2
				3.4
81-100%	1			1
				1.7
Column Total	40	12	7	59
	67.8	20.3	11.9	100.0

Chi-Square D.F. Significance Min E.F. Cells with E.F. < 5

SCHWFRG Festschwellung nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bspnr. 1

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum. Percent
0-20 %	1,00	28	45,2	72,0	72,0
21-40 %	2,00	6	9,7	13,0	85,0
41-60 %	3,00	4	6,3	10	95,0
61-80 %	4,00	1	1,6	2,5	97,5
81-100%	5,00	1	1,6	2,5	100,0
		22	34,8	MISSING	
TOTAL		62	100,0	100,0	

COUNT VALUE

28 1,00 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 6 2,00 XXXXX
 4 3,00 XXXXX
 1 4,00 X
 1 5,00 X



Valid Cases 40 Missing Cases 22

SCHWFRG Festschwellung nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bspnr. 2

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum. Percent
0-20 %	1,00	9	22,1	75,0	75,0
21-40 %	2,00	1	3,6	8,3	83,3
41-60 %	3,00	1	3,6	8,3	91,7
61-80 %	4,00	1	3,6	8,3	100,0
		16	57,1	MISSING	
TOTAL		28	100,0	100,0	

COUNT VALUE

9 1,00 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1 2,00 XXXX
 1 3,00 XXXX
 1 4,00 XXXX



Valid Cases 12 Missing Cases 16

SCHWFRG Festschwellung nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bspnr. 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum. Percent
0-20 %	1,00	5	50,0	71,4	71,4
21-40 %	2,00	1	10,0	14,3	85,7
41-60 %	3,00	1	10,0	14,3	100,0
		3	30,0	MISSING	
TOTAL		10	100,0	100,0	

COUNT VALUE

5 1,00 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1 2,00 XXXXX
 1 3,00 XXXXX



Valid Cases 7 Missing Cases 3

SF55NFR Restschontenschmerz nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bmgr. 1

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	50	80.6	90.9	90.9
21-40 %	2.00	2	3.2	3.6	94.5
41-60 %	3.00	2	3.2	3.6	98.2
61-100%	5.00	1	1.6	1.8	100.0
	.	7	11.3	MISSING	
TOTAL		62	100.0	100.0	

COUNT	VALUE
50	1.00 :XX
2	2.00 :XX
2	3.00 :XX
0	4.00 :
1	5.00 :X
	1. 1. 1. 1. 1. 1
	0 20 40 60 80 100
	Percent

Valid Cases 55 Missing Cases 7

SF55NFR Restschontenschmerz nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bmgr. 2

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	24	85.7	92.3	92.3
21-40 %	2.00	1	3.6	3.8	96.2
41-60 %	4.00	1	3.6	3.8	100.0
	.	2	7.1	MISSING	
TOTAL		28	100.0	100.0	

COUNT	VALUE
24	1.00 :XX
1	2.00 :XX
0	3.00 :
1	4.00 :XX
	1. 1. 1. 1. 1. 1
	0 20 40 60 80 100
	Percent

Valid Cases 26 Missing Cases 2

SF55NFR Restschontenschmerz nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Bmgr. 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	9	90.0	100.0	100.0
	.	1	10.0	MISSING	
TOTAL		10	100.0	100.0	

Count	Midpoint
9	1 :XX
	1. 1. 1. 1. 1. 1
	0 20 40 60 80 100
	Percent

Valid Cases 9 Missing Cases 1

BEWFGR Restbewegungsschmerz nach 7 Tagen (Klass

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	65	65.0	65.0	65.0
21-40 %	2.00	18	18.0	18.0	83.0
41-60 %	3.00	8	8.0	8.0	91.0
61-80 %	4.00	6	6.0	6.0	97.0
81-100%	5.00	3	3.0	3.0	100.0
	TOTAL	100	100.0	100.0	

COUNT	VALUE
65	1.00 :XX
18	2.00 :XXXXXXXXXXXX
8	3.00 :XXXXX
6	4.00 :XXXX
3	5.00 :XX
	1.....1.....1.....1.....1.....1
	0 15 30 45 60 75
	Histogram Frequency

Valid Cases 100 Missing Cases 0

Crosstabulation: BEWFGR Restbewegungsschmerz nach 7 Tagen (Klass
By BEH Behandlungsgruppe

Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
BEH->	1.00	2.00	3.00	
BEWFGR				
0-20 %	1.00 41 19 5 65			65.0
21-40 %	2.00 9 5 4 18			18.0
41-60 %	3.00 4 3 1 8			8.0
61-80 %	4.00 6 1 1 6			6.0
81-100%	5.00 2 1 1 3			3.0
Column Total	62 28 10 100			
Total	62.0 28.0 10.0 100.0			

Chi-Square	D.F.	Significance	Min E.F.	Cells with E.F. < 5
8.01285	8	.4322	.300	10 OF 15 (66.7%)

Number of Missing Observations = 0

EEAFGR Reizbewegungsscheers: nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Behgr. 1

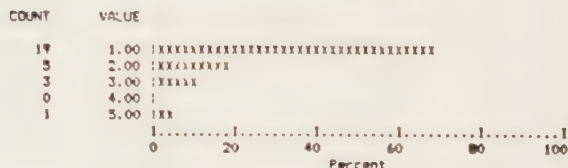
Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	41	66.1	66.1	66.1
21-40 %	2.00	9	14.5	14.5	80.6
41-60 %	3.00	4	6.5	6.5	87.1
61-80 %	4.00	4	9.7	9.7	96.8
81-100%	5.00	2	3.2	3.2	100.0
	TOTAL	62	100.0	100.0	



Valid Cases	62	Missing Cases	0
-------------	----	---------------	---

REWPGA Restbewegungsschmerz nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Behor. 2

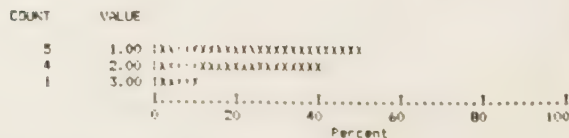
Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
0-20 %	1.00	19	67.9	67.9	67.9
21-40 %	2.00	5	17.9	17.9	85.7
41-60 %	3.00	3	10.7	10.7	96.4
81-100%	5.00	1	3.6	3.6	100.0
	TOTAL	28	100.0	100.0	



Valid Cases	20	Missing Cases	0
-------------	----	---------------	---

SE1062 Restgewinnsschmerz nach 7 Tagen (Klasse 1-5) Summ. 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Due Percent
0-20 %	1.00	5	50.0	50.0	50.0
21-40 %	2.00	4	40.0	40.0	90.0
41-60 %	3.00	1	10.0	10.0	100.0
	TOTAL	10	100.0	100.0	



Valid Cases	10	Missing Cases	0
-------------	----	---------------	---

Page 1

SPSS/PC+

12/21/87

Druckschmerzen Grad 1

Number of Valid Observations (Listwise) = 5.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	5.20	1.64	4.00	7.00	5	ohne Beschwerden ab

Druckschmerzen Grad 2

Number of Valid Observations (Listwise) = 36.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	6.64	2.74	3.00	14.00	36	ohne Beschwerden ab

Druckschmerzen Grad 3

Number of Valid Observations (Listwise) = 51.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	8.12	3.37	4.00	21.00	51	ohne Beschwerden ab

QUOTIENT Druckschmerz Grad am Tag 0 durch erster Tag ohne Beschwerden

Druckschmerzen Grad 1

Number of Valid Observations (Listwise) = 5.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
DRUST	.21	.06	.14	.25	5	

Druckschmerzen Grad 2

Number of Valid Observations (Listwise) = 36.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
DRUST	.35	.13	.14	.67	36	

Druckschmerzen Grad 3

Number of Valid Observations (Listwise) = 51.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
DRUST	.42	.15	.14	.75	51	

Page 1

SPSS/PC+

12/21/97

Funktionsbeschwerden Grad 1

Number of Valid Observations (Listwise) = 15.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	5.13	1.36	3.00	7.00	15	ohne Beschwerden ab

Funktionsbeschwerden Grad 2

Number of Valid Observations (Listwise) = 44.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	6.59	2.18	3.00	14.00	44	ohne Beschwerden ab

Funktionsbeschwerden Grad 3

Number of Valid Observations (Listwise) = 33.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
OB	9.48	3.67	4.00	21.00	33	ohne Beschwerden ab

QUOTIENTEN Funktionsbeschwerden Grad am Tag 0 durch Dauer der Beschwerden

Funktionsbeschwerden Grad 1

Number of Valid Observations (Listwise) = 15.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
FUNKST	.21	.06	.14	.33	15	

Funktionsbeschwerden Grad 2

Number of Valid Observations (Listwise) = 44.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
FUNKST	.33	.11	.14	.67	44	

Funktionsbeschwerden Grad 3

Number of Valid Observations (Listwise) = 33.00

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	N	Label
FUNKST	.36	.14	.14	.75	33	

Page 24

SPSS/PC+

Crosstabulation: WIP Wirkungsbeurteilung Patient
By BEH Behandlungsgruppe

BEH->	Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
		1.00	2.00	3.00	
WIP	0.0	1	1	1	3
schlecht					3.0
	1.00	6	3	2	11
mäßig					11.1
	2.00	54	24	7	85
gut					85.9
Column Total		61	28	10	99
		61.6	28.3	10.1	100.0

Number of Missing Observations = 1

Page 23

SPSS/PC+

Crosstabulation: WIA Wirkungsbeurteilung Arzt
By BEH Behandlungsgruppe

BEH->	Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
		1.00	2.00	3.00	
WIA	0.0	1			1
schlecht					1.0
	1.00	3	3	2	8
mäßig					8.1
	2.00	57	25	8	90
gut					90.9
Column Total		61	28	10	99
		61.6	28.3	10.1	100.0

Number of Missing Observations = 1

Page 1

SFSS/FC+

12-21-87

wia	"Wirfungsbeurteilung Arzt"
wip	"Wirfungsbeurteilung Patient"
vea	"Vertraglichkeitsbeurteilung Arzt"
vep	"Vertraglichkeitsbeurteilung Patient"

Correlations: VEP WIP

VEA	.5246**	.1573
WIA	-.0334	.8268**

N of cases: 99 1-tailed Signif: * - .01 ** - .001

" . " is printed if a coefficient cannot be computed

Page 26

SPSS/PC+

Crosstabulation: VEF By BEH Vertraglichkeitsbeurteilung Patient
Behandlungsgruppe

BEH-	Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
VEP		1.00	2.00	3.00	
schlecht	0.0	1			1
					1.0
mäßig	1.00	9	3		12
					12.1
gut	2.00	51	25	10	86
					86.9
Column Total		61	28	10	99
		61.6	28.3	10.1	100.0

Number of Missing Observations = 1

Page 25

SPSS/PC+

Crosstabulation: VEA By BEH Vertraglichkeitsbeurteilung Arzt
Behandlungsgruppe

BEH->	Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
VEA		1.00	2.00	3.00	
mäßig	1.00	3	3	1	7
					7.1
gut	2.00	58	25	9	92
					92.9
Column Total		61	28	10	99
		61.6	28.3	10.1	100.0

Number of Missing Observations = 1

Page 4

SPSS/PC+

Crosstabulation: NEBA Nebenwirkung
By BEH Behandlungsgruppe

BEH->	Count	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Row Total
		1.00	2.00	3.00	
NEBA					
0.0	53	25	9	87	
keine Nebenwirkung				87.0	
1.00	9	3	1	13	
Nebenwirkung auf				13.0	
Column Total	62	28	10	100	
	62.0	28.0	10.0	100.0	

Number of Missing Observations = 0

Häufigkeit und Art unerwünschter Nebenwirkungen
(Vergleich von Wobenzym mit repräsentativen NSA)

	Wobenzym	Indomethacin	Naproxen	Diclofenac
Total N	100	550	416	345
Percentage of patients with side effects (SE)	10,0	37,5	22,1	18,1
GI SE	10,0	22,4	15,9	12,2
CNS SE	----	23,3	3,4	2,9
Skin SE	----	2,3	2,7	2,6
Oedema	----	1,5	0,9	0,5
Percentage of discontinuation because of SE	----	4,8	3,1	2,6

(modifiziert nach: Heynen G.
Toleration and Safety of Piroxicam
European Journal of Rheumatology and
Inflammation
Vol.8, Nr.1, 1987, S.89)

Gastrointestinale Nebenwirkungen nach Gabe unterschiedlicher
Prophylaxedosen Wobenzym^R

	Total N	P0	P5	P10
GI SE	10	6	3	1
Appetitmangel	2	2	---	---
Bauchschmerzen	1	---	1	---
Magenverstimmung	3	2	1	---
weicher Stuhl	4	2	1	1

NEBA Nebenwirkung Behandlungsgruppe 1

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
keine Nebenwirkung	0.0	53	85.5	85.5	85.5
Nebenwirkung aufgetr.	1.00	9	14.5	14.5	100.0
TOTAL		62	100.0	100.0	

COUNT VALUE

53	0.0	XX
9	1.00	XXXXXX
		1.....1.....1.....1.....1
		0 20 40 60 80 100
		Percent

Valid Cases 62 Missing Cases 0

NEBA Nebenwirkung Behandlungsgruppe 2

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
keine Nebenwirkung	0.0	25	89.3	89.3	89.3
Nebenwirkung aufgetr.	1.00	3	10.7	10.7	100.0
TOTAL		28	100.0	100.0	

COUNT VALUE

25	0.0	XX
3	1.00	XXXXX
		1.....1.....1.....1.....1
		0 20 40 60 80 100
		Percent

Valid Cases 28 Missing Cases 0

NEBA Nebenwirkung Behandlungsgruppe 3

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
keine Nebenwirkung	0.0	9	90.0	90.0	90.0
Nebenwirkung aufgetr.	1.00	1	10.0	10.0	100.0
TOTAL		10	100.0	100.0	

COUNT VALUE

9	0.0	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
1	1.00	XXXXX
		1.....1.....1.....1.....1
		0 20 40 60 80 100
		Percent

Valid Cases 10 Missing Cases 0

X. Lebenslauf

LEBENS LAUF

Ich wurde am 01. Mai 1960 als zweiter Sohn des Grundschullehrerehepaares Anton und Rosalinde Angermeier in Krumbach (Schwaben) geboren.

Von 1966 -1970 besuchte ich die Grundschule in Krumbach. Anschließend wechselte ich an das Simpert-Krämer-Gymnasium Krumbach, wo ich 1979 das Abitur ablegte.

Im Zeitraum Juli 79 - April 80 leistete ich den ersten Teil meines Grundwehrdienstes in Leipheim/Donau ab.

Zum Sommersemester 80 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-Universität in München.

1982 unterzog ich mich der Zahnärztlichen Vorprüfung und im Januar 1986 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt.

Bis August 86 war ich als Stabsarzt im Grundwehrdienst in Meßstetten tätig und erfüllte damit den Rest meiner Wehrdienstpflicht.

Seit dem 01. Oktober 1986 bin ich Assistenzarzt in freier Praxis.

